

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N° 162

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André WEILL

Ancien Interne des Hôpitaux

Né à Chatou (S.-et-O.) le 28 juin 1884.

L'AZOTÉMIE

AU COURS DES

NÉPHRITES CHRONIQUES

Etude clinique et physio-pathologique

Président : M. WIDAL, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André WEILL

Ancien Interne des Hôpitaux
Né à Chatou (S.-et-O.) le 28 juin 1884.

L'AZOTÉMIE

AU COURS DES

NÉPHRITES CHRONIQUES

Etude clinique et physio-pathologique

Président : M. WIDAL, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913



Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN PROFESSEURS		M. LANDOUZY MM.
Anatomie.		NICOLAS
Physiologie.		CH. RICHET
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale.		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale.		WIDAL
Pathologie chirurgicale.		TEISSIER
Anatomie pathologique.		LEJARS
Histologie.		PIERRE MARIE
Opérations et appareils.		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.		HARTMANN
Thérapeutique.		POUCHET
Hygiène.		MARFAN
Médecine légale.		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.		LETULLE
		ROGER
Clinique médicale.		CHAUFFARD
		GILBERT
		DEBOVE
		LANDOUZY
		HUTINEL
Maladies des enfants.		GILBERT BALLEST
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		DEJERINE
Clinique des maladies du système nerveux.		DELBET
		QUENU
Clinique chirurgicale.		RECLUS
		N...
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
Clinique d'accouchements.		BAR
		PINARD
		RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.		ALBERT ROBIN

Agrévés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	REITERER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR ANSELME WEILL

Médecin en chef de l'Hôpital de Rothschild

Qui fût mon premier maître

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES

LE PROFESSEUR ÉDOUARD BRISSAUD

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

LE PROFESSEUR F. TERRIER

Chirurgien de la Pitié.

LE DOCTEUR PIERRE MERKLEN

Médecin de Laënnec.

LE DOCTEUR VINCENT GRIFFON

Médecin des Hôpitaux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

Médecin de l'Hôpital Cochin.

*En hommage de ma reconnais-
sance et de mon profond
dévouement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur P. RECLUS.

M. le Docteur P. LE GENDRE.

Externat

M. le Docteur A. GOSSET.

Internat provisoire

M. le Docteur ROCHON-DUVIGNEAUD.

Internat

M. le Docteur V. MORAX.

M. le Docteur CASTAIGNE.

M. le Docteur GOUGET.

M. le Docteur MÉRY.

M. le Docteur GUILLEMOT.

M. le Docteur GANDY.

A M. le Professeur G. HAYEM.

A MM. les Docteurs DE MASSARY, BENSAUDE, A.
LEMIERRE, médecins des Hôpitaux.

A M. le Docteur CHARLES PÉRIER, chirurgien hono-
raire des Hôpitaux.

A mon cousin le Docteur I. BRUHL, médecin des
Hôpitaux.

A M. le Professeur GRIMBERT.

A M. le Docteur L. ZADOK-KAHN, médecin en chef de
l'Hôpital de Rothschild.

A mes amis les Docteurs P. ABRAMI et L. AMBARD.

84

INTRODUCTION

En 1829, Bostock (1), puis Christison (2) signalèrent dans le sang de certains albuminuriques, la présence de quantités notables d'urée, corps que Prévost et Dumas avaient pu, dès 1820, extraire du sang des chiens néphrectomisés. Cette constatation fut bientôt confirmée par Wilson, en 1833, puis par Richard Bright et Babington (3) qui firent le premier dosage d'urée dans le sérum et trouvèrent 1 gr. 50 pour 1.000, par Simon (4), Owen Rees (5), Rayer et Guibourt (6), Pasquali la Cava (7); et quand, en 1847, Piorry créa le terme d'urémie, la plupart des cliniciens l'adoptèrent comme désignant l'intoxication de l'organisme par l'urée.

Mais l'accord cessa quand on voulut demander à la médecine expérimentale naissante la confirmation des constatations cliniques. Ni par ingestion d'urée, ni par injection, les expérimentateurs ne purent reproduire les accidents urémiques. On en vint à considérer que les matériaux actifs de l'intoxication pouvaient être d'autres déchets, azotés ou non. Le carbonate, puis le car-

bamate d'ammoniaque, la créatine, la xanthine et l'hypoxanthine, les sels de potasse, l'urochrome furent successivement proposés et rejetés.

Aussi l'opinion médicale ébranlée par ces évolutions incessantes fut-elle satisfaite par les résultats péremptoirs des recherches de Bouchard (8) qui déniait catégoriquement à l'urée toute action nocive, et le rôle de l'urée dans l'urémie fut considéré comme nul pour deux raisons principales.

D'abord, on admit, malgré les protestations de Gréhant et Quinquaud (9) que l'urée, ce diurétique physiologique comme l'avait appelé Bouchard, n'est pas toxique, ou du moins ne l'est qu'à des doses formidables, absolument hors de proportion avec les quantités qui peuvent être retenues au cours des néphrites.

Ensuite, s'il est fréquent, surtout au cours des néphrites interstitielles, de trouver chez les urémiques graves des chiffres élevés d'urée dans le sang, il est des cas, surtout dans les formes parenchymateuses où l'on voit éclater des accidents urémiques caractérisés, mortels, sans élévation notable du taux de l'urée.

La grande majorité des auteurs abandonna donc tout essai d'interprétation chimique de l'urémie, et si quelques-uns s'attachèrent à la suite de Bouchard à des recherches de toxicité urinaire, la plupart devant un cas de néphrite, bornèrent leur ambition à un diagnostic anatomique de néphrite épithéliale ou de néphrite interstitielle.

Mais bientôt, cette conception trop étroite éclata sous la poussée des faits accumulés, et en 1897, cliniciens et

anatomistes, Dieulafoy (10) comme M. Brault (11) s'accordaient à repousser toute classification des néphrites basée sur l'anatomie pathologique. Ce n'est pas dans la topographie et dans la nature parenchymateuse ou interstitielle des lésions rénales que l'on peut trouver la raison des troubles si variés des néphrites. Il fallait chercher ailleurs. Divers procédés furent imaginés pour permettre d'apprécier la valeur globale de l'élimination des reins. L'épreuve du bleu de méthylène fut proposée par MM. Achard et Castaigne (12); MM. Claude et Balthazard (13), s'appuyant sur les travaux de Koranyi (14) s'adressèrent à la cryoscopie des urines, tandis que M. Léon Bernard (15) proposait d'explorer les fonctions rénales en associant à l'épreuve du bleu la comparaison des points de congélation du sérum et de l'urine.

En 1903 et 1904, M. Widal et ses élèves ont mis en lumière plusieurs faits d'un intérêt primordial, qui ont pu servir de base à une classification rationnelle des néphrites, fondée sur la physiologie pathologique. Ils ont montré que les substances, dont la rétention caractérise l'insuffisance rénale, sont avant tout le chlorure de sodium et l'urée, et qu'on pouvait au lit du malade, distinguer deux syndromes liés à la rétention de l'un ou l'autre de ces deux corps, syndromes bien différents par leurs manifestations cliniques, leur pronostic et leur traitement.

MM. Widal et Lemierre (16) mirent hors de doute le rôle du chlorure de sodium dans la production des œdèmes. Par la seule administration ou la suppression du

sel, ils montrèrent que l'on peut, chez certains brightiques provoquer l'apparition des œdèmes ou leur effondrement. Ils montrèrent accessoirement que, chez ces malades, l'ingestion de sel augmente l'albuminurie, la restriction du sel la fait diminuer. Ces faits furent le point de départ de la cure de déchloruration que proposèrent MM. Widal et Javal (17).

Ces auteurs se sont efforcés d'autre part (18) de distinguer chez les brightiques, les symptômes dus à la rétention des chlorures, qui sont avant tout des phénomènes d'hydratation, d'autres symptômes d'ordre toxique, liés à la rétention dans le sang des déchets azotés dont l'urée est le plus important, rétention qu'ils ont proposé d'appeler l'azotémie.

Fréquemment, ces deux rétentions combinent leurs effets au cours de l'insuffisance rénale et finissent par se compliquer l'une l'autre, mais souvent aussi, on les observe dissociées, et il existe un type de brightique azotémique à opposer au type chlorurémique. M. Widal a montré l'intérêt qui s'attache à dissocier parmi les accidents de l'insuffisance rénale qu'on s'est habitué à englober sous la dénomination générale d'urémie, ceux qui ressortissent à la rétention des chlorures, ceux qui ressortissent à l'azotémie, comme aussi ceux qui sont en rapport avec l'hypertension artérielle,

Les faits énoncés par M. Widal et ses élèves ont été contrôlés par de nombreux cliniciens. Le rôle du chlorure de sodium dans la production des œdèmes a été confirmé de toutes parts. Les auteurs qui avaient pro-

posé d'autres théories pour expliquer les œdèmes, ont été les premiers à reconnaître leur erreur, et von Koranyi (19) écrivait récemment : « L'influence considérable du chlorure de sodium et le rôle nul de la rétention des produits de désassimilation des albumines, est un fait capital, et qui, je le reconnais, est en désaccord avec nos premières suppositions ».

L'étude de l'azotémie a suscité également des travaux nombreux. Certains auteurs se sont attachés à préciser le mécanisme de la rétention azotée, à en mesurer les conséquences physiques et à proposer des méthodes pratiques d'en évaluer le degré; d'autres ont vérifié les indications pronostiques et se sont efforcés de préciser les symptômes révélateurs de l'azotémie.

L'étude de l'azotémie présente donc deux chapitres distincts, l'un de physiologie pathologique et l'autre de clinique.

Dans une première partie, nous nous proposons de faire une étude critique des connaissances acquises sur l'excrétion de l'urée à l'état normal et à l'état pathologique chez l'animal et chez l'homme, et nous exposerons le résultat de nos recherches. En possession d'une base rigoureuse, nous pourrions apprécier et comparer les diverses méthodes proposées pour la mesure de la rétention azotée.

Dans une deuxième partie, nous envisagerons les conséquences pathologiques de l'azotémie et nous nous attacherons principalement à l'étude des symptômes révélateurs.

PREMIÈRE PARTIE

L'EXCRÉTION DE L'URÉE A L'ÉTAT
NORMAL ET PATHOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Les premiers auteurs qui ont tenté de mesurer la rétention de l'urée dans l'organisme ont voulu appliquer à la pathologie humaine le principe connu par les physiologistes sous le nom de loi de Voit : chez un animal en état d'équilibre azoté, l'azote ingéré se retrouve en totalité dans les produits d'excrétion.

L'application de ce principe à la clinique humaine a été proposée par Kornblum (20), en 1892. Elle est laborieuse, la balance du bilan azoté n'étant exacte, chez l'individu normal, que si l'expérience dure un certain nombre de jours, souvent plusieurs semaines. Mais surtout, elle est injustifiée : chez les néphritiques, l'équilibre azoté est éminemment instable. Tantôt il y a

désintégration des albumines du corps, tantôt au contraire fixation partielle de l'azote alimentaire.

Aussi tous les auteurs qui ont essayé, par le bilan des ingesta et des excréta, de juger de la rétention des matériaux azotés au cours des néphrites, Fleischer (21), Prior (22), Von Noorden et Ritter (23), Kohler, Mohr et Dapper (24), Marischler (25) s'accordent-ils à déclarer que cette méthode ne donne pas de résultat utile en clinique. Quelle que soit la forme de la néphrite, on voit, chez le même individu, se succéder des périodes où l'azote excrété est égal, inférieur ou supérieur à l'azote ingéré. Ce qui caractérise l'excrétion de l'azote chez le néphritique, c'est précisément la marche capricieuse et bizarre de l'élimination azotée.

Chez le néphritique à régime fixe, sans diarrhée ni vomissements, l'élimination de l'urée par l'urine est parallèle à l'élimination globale des excréta azotés. On constate ordinairement la même marche capricieuse.

Kornblum, puis von Noorden et Ritter ont vu que quand on augmente la ration d'albumine d'un néphritique, l'urée urinaire augmente moins rapidement les jours suivants que chez l'individu sain.

MM. Achard et Paiseau (26) ont basé sur cette constatation un procédé pour l'étude de la perméabilité du rein à l'urée. Leur épreuve d'azoturie alimentaire consiste en l'ingestion de 20 grammes d'urée. Tandis que chez le sujet sain, l'urée ingérée s'élimine très promptement, chez le néphritique atteint de sclérose rénale, l'élimination est retardée, amoindrie et prolongée.

Le fait est exact, mais l'irrégularité de l'excrétion uréique chez les néphrétiques enlève à ce procédé d'exploration toute précision. Il met en évidence la rétention de l'urée, il ne permet pas d'en mesurer le degré.

Devant l'insuffisance des résultats fournis par le bilan des ingesta et des excréta, il était logique de chercher une précision plus grande dans l'étude du phénomène intermédiaire, le passage de l'urée dans le sang.

Cette recherche a été érigée en système par MM. Widal et Javal, et on sait le parti qu'ils en ont tiré, non seulement pour baser une classification des néphrites, mais encore pour établir les règles d'un pronostic rationnel.

Quand l'urée, dans le sang, atteint un chiffre élevé, ce chiffre permet à lui seul de conclure à une forte rétention; mais dans les rétentions faibles, il faut tenir compte, en même temps que du chiffre de l'urée sanguine, d'un autre facteur, la quantité d'albumine contenue dans le régime alimentaire suivi par le malade. C'est la comparaison entre ces deux termes qui permet de dégager ce que Widal et Javal (27) ont appelé l'indice de la rétention uréique.

Au lieu de comparer l'urée du sang à l'albumine ingérée, d'autres auteurs ont proposé de comparer l'urée du sang à l'urée urinaire : « Pour que l'analyse chimique de l'urine put donner des indications valables sur la perméabilité rénale, écrivait M. Léon Bernard (28), il faudrait qu'elle put être envisagée indépendamment de tous les facteurs étrangers au fonctionnement du rein, qui en viennent fausser les résultats à ce point de vue. Il n'y aurait qu'un seul moyen d'atteindre ce but :

puisque tous les facteurs extra-rénaux de la composition de l'urine sont en définitive représentés par la composition du sang, on pourrait, en comparant la composition du sang à la composition de l'urine, attribuer au rein la part qui lui revient dans la composition de l'urine ».

L'hypothèse qu'il peut exister un rapport entre le taux d'urée du sang et celui de l'urine vient naturellement à l'esprit. Dès 1856 (29), Picard la formulait. Chalvet voulut la préciser et avança qu'il y a pour un même volume autant de grammes d'urée dans l'urine que de centigrammes dans le sang. C'est une conception aussi simpliste de l'excrétion de l'urée qui semble avoir guidé Gréhan (30) quand il proposait, pour chercher la perméabilité rénale à l'urée, de faire le rapport des poids d'urée trouvés dans des volumes égaux, 100 centimètres cubes, d'urine et de sang. Les travaux d'Ambard (31) en précisant les lois qui régissent la sécrétion rénale de l'urée ont seuls donné une base physiologique à l'étude comparée du sang et de l'urine pour apprécier la valeur éliminatrice des reins. Ce sont les lois formulées par Ambard que nous nous sommes d'abord attachés à vérifier.

CHAPITRE II

Technique.

Nous avons, au cours de nos recherches, dosé en urée l'azote non albumineux décomposé par l'hypobromite de soude avec l'appareil d'Yvon, sur la cuve à mercure.

On a objecté au dosage gazométrique de l'urée urinaire deux causes d'erreur : l'une, par défaut, la décomposition incomplète de l'urée par l'hypobromite ; l'autre, par excès, la mise en liberté d'azote aux dépens d'autres substances azotées.

La première erreur peut être évitée en comparant suivant le conseil de P. Yvon (32) le volume d'azote dégagé à celui fourni dans les mêmes conditions par une solution d'urée pure, exactement titrée.

La deuxième peut être corrigée en suivant la technique indiquée par M. Ronchèse (33).

Cet auteur a montré que parmi les corps azotés qui, par mise en liberté d'azote, peuvent fausser les résultats du dosage gazométrique de l'urée, quatre sont en quantité suffisante pour modifier sensiblement le résultat :

l'acide hippurique, l'acide urique, la créatinine et l'ammoniaque.

L'acide hippurique n'est pas attaqué par l'hypobromite.

La créatinine est très faiblement attaquée dans la proportion de 10 à 12 p. 100, de sorte que l'erreur n'atteint jamais 0 gr. 10 d'azote et est presque toujours au-dessous de 0 gr. 05.

L'erreur due à l'acide urique peut être rendue absolument négligeable en déféquant par le sous-acétate de plomb, qui précipite la presque totalité de l'acide urique.

Reste l'ammoniaque dont la présence constitue la cause d'erreur la plus importante dans la méthode de dosage par l'hypobromite. MM. M. et H. Labbé (34) ont montré qu'étant donné la forte teneur en azote de l'ammoniaque, l'erreur pouvait dans certains cas, exceptionnels d'ailleurs, atteindre de 20 à 25 p. 100, rendant illusoire tout dosage précis effectué par ce procédé.

Cet inconvénient peut être évité en opérant sur un échantillon de l'urine à examiner, le dosage de l'ammoniaque par la méthode au formol, facile, rapide et précise, indiquée par M. Ronchèse (35).

La méthode préconisée par M. Ronchèse pour le dosage de l'urée par la méthode gazométrique comprend les opérations suivantes qui peuvent aisément être effectuées en 10 minutes.

1° Défécation de l'urine à l'aide d'une solution de sous-acétate de plomb;

2° Dosage gazométrique opéré comparativement avec une solution-type d'urée.

3^e Soustraction de la valeur de l'ammoniaque exprimée en urée des résultats obtenus.

Les chiffres obtenus par M. Ronchèse en suivant cette technique simple ne diffèrent pas de plus de 1,2 p. 100 de ceux obtenus par le procédé beaucoup plus long de Folin. Ce procédé, comme l'a montré M. Sallerin (36) donne des résultats très voisins de ceux obtenus par la technique de Morner-Sjoqvist, modifiée par Braunstein, que beaucoup d'auteurs considèrent comme la plus exacte que l'on connaisse, mais qui exige des manipulations longues et délicates. Il n'est, d'ailleurs, aucune de ces méthodes qui ne prête à la critique.

Récemment M. Lanzenberg, (37) a trouvé des écarts un peu plus considérables entre la méthode de Folin et celle de Ronchèse. Sans discuter ici la question de savoir si la méthode de Ronchèse convient pour la détermination des divers coefficients azoturiques, nous croyons pouvoir conclure qu'elle convient parfaitement à l'étude précise de la sécrétion rénale de l'urée.

Nous avons essayé de déterminer sur 20 échantillons d'urine provenant d'individus normaux et de brightiques le degré d'erreur que l'on commet en pratique courante, en opérant sur l'urine non déféquée, et en calculant l'urée l'aide des tables de correction. L'erreur n'a jamais excédé 6,5 p. 100. D'une façon générale, on trouve des chiffres trop forts pour les urines du jeûne, des chiffres un peu trop faibles pour les urines de la période digestive. Cette différence tient principalement à la proportion d'acide urique, plus forte pendant le jeûne que pendant la digestion.

En résumé, nous aboutissons aux conclusions suivantes :

1° Il est possible en prenant les précautions indiquées par Ronchèse, de faire en dix minutes une détermination gazométrique de l'urée urinaire avec une approximation suffisante. Dans les recherches faites après absorption d'urée, ou chez des diabétiques, il est nécessaire, si l'on veut éviter des erreurs importantes, d'employer cette technique.

2° On peut, dans la pratique courante, chez les brightiques non diabétiques, se contenter de la méthode à l'hypobromite, telle qu'on l'emploie ordinairement.

Pour le dosage de l'urée du sang, nous avons suivi la technique indiquée par MM. Widal et Javal qui est une modification de la méthode proposée par Yvon.

Nous avons, comme ces auteurs, opéré toujours sur le sérum, qu'il est plus facile en pratique de se procurer que le plasma, et donne des chiffres presque identiques.

Voici comment nous opérons :

Dix centimètres cubes du sérum à examiner sont reçus dans 115 centimètres cubes d'alcool à 90°. Un précipité blanc de corps albuminoïdes se forme. On agite pendant quelques minutes, puis on jette le tout sur un filtre et on recueille les 100 premiers centimètres cubes correspondant à 8 centimètres cubes du sérum à analyser. On évapore au bain-marie dans une capsule en porcelaine jusqu'à ce que l'alcool soit complètement évaporé, mais sans chercher à obtenir une dessiccation complète. On reprend le résidu par une faible quantité d'eau distillée, de manière à ne pas dépasser avec les eaux de lavage

6 à 8 centimètres cubes, que l'on traite par l'hypobromite avec l'appareil d'Yvon sur la cuve à mercure. La lecture se fait sur la cuve à eau.

On a fait à ce procédé, outre les critiques générales contre le dosage gazométrique par l'hypobromite, un certain nombre d'objections.

D'abord, la précipitation incomplète des albumines par l'alcool. Nous avons, avec M. Laudat, dosé l'azote libérable par l'hypobromite de soude sur deux échantillons provenant des mêmes sérums, et traités pour la précipitation des albumines, l'un par l'alcool, l'autre par l'acide trichloracétique, suivant le procédé indiqué par M. Moog avec les modifications apportées par MM. Ambard et Hallion (38).

Nous consignons dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus sur deux sérums d'animaux et dix sérums humains prélevés chez des sujets normaux et des brigh-tiques.

Nous exprimons les résultats obtenus en grammes d'urée par litre de sérum.

Sérums animaux.	Par l'alcool.	Par l'acide trichloracétique.
1. Bœuf. . . .	0 gr. 23	0 gr. 245
2. Cheval . . .	0 gr. 345	0 gr. 32
Sérums humains.		
1.	0 gr. 195	0 gr. 187
2.	0 gr. 37	0 gr. 37
3.	0 gr. 40	0 gr. 39
4.	0 gr. 42	0 gr. 43
5.	0 gr. 43	0 gr. 44
6.	0 gr. 37	0 gr. 38

7.	0 gr. 77	0 gr. 78
8.	1 gr. 05	1 gr. 07
9.	1 gr. 74	1 gr. 77
10.	2 gr. 28	2 gr. 32

On voit donc que les résultats obtenus concordent avec une approximation très grande. Il ne semble donc pas que les faibles traces d'albumine qui échappent à la précipitation par un gros excès d'alcool aient une influence appréciable sur le volume gazeux dégagé.

On a dit que l'évaporation au bain-marie peut entraîner des pertes, et qu'il est préférable d'opérer dans le vide à 35°. En réalité, les pertes ne sont pas appréciables si l'on ne chauffe pas trop fort et si l'on ne pousse pas à fond la dessiccation. Il est préférable que la capsule de porcelaine ne baigne pas dans l'eau du bain-marie.

Voici les chiffres obtenus en traitant comparativement deux sérums par l'évaporation à vide (A), l'évaporation prudente au bain-marie (B) et l'évaporation rapide au bain-marie avec dessiccation complète (C) :

	A	B	C
Sérum I	0,42	0,42	0,39
Sérum II	1,08	1,08	1,01

On a objecté encore que la prise d'une partie aliquote faussait les résultats. Étant donné le volume du précipité, 100 centimètres cubes de liqueur alcoolique représenteraient plus de $\frac{4}{5}$ du liquide total.

En réalité, la pesée montre que le poids sec du filtrat n'atteint pas $\frac{1}{13}$ du sérum employé. Le sérum étant dilué par 11 fois $\frac{1}{2}$ son volume d'alcool, le

résidu sec représente environ 1/160 du volume du liquide. L'erreur pouvant résulter de ce chef est donc insignifiante.

Enfin récemment, MM. Grigaut et Brodin ont affirmé que le dosage à l'hypobromite, pratiqué sur des sérums pauvres en urée, donne des résultats trop faibles. D'après des recherches faites sur des solutions faibles d'urée, la perte pourrait atteindre 30 et même 50 p. 100.

Nous avons avec M. Laudat repris ces expériences. Nous avons constaté que sur des solutions faibles d'urée, à 0,25, 0,20 et 0,10 p. 1000, la décomposition de l'urée est au contraire plus complète que dans les solutions plus fortes. L'azote libéré peut atteindre et dépasser 99 p. 100 de l'azote total. Cette décomposition plus complète tient sans doute au gros excès d'hypobromite par rapport aux faibles quantités d'urée.

Mais par contre, quand on opère sur ces solutions diluées, le dégagement est plus lent. Il n'est parfois complet qu'au bout de 5 à 6 minutes et après 3 ou 4 agitations. C'est pour n'avoir pas observé ces précautions que MM. Grigaut et Brodin sont arrivés à des résultats si différents des nôtres.

En résumé, si l'on veut bien s'astreindre aux précautions que nous avons énumérées, la méthode de dosage de l'urée du sang par l'hypobromite de soude est susceptible d'une grande précision et peut être employée pour des recherches physiologiques délicates.

CHAPITRE III

L'excrétion de l'urée à l'état normal.

Si les auteurs qui se sont attachés à préciser les rapports entre le taux d'urée du sang et de l'urine sont arrivés à des conclusions erronées, c'est qu'ils ont négligé un facteur d'importance primordiale, qui est la grande variabilité des chiffres d'urée trouvés dans les urines et dans le sang d'un même individu, d'un moment à l'autre de la même journée.

Quand on étudie heure par heure comme l'ont fait Panum, Paul Bert, Gley et Richet (39), Roger, l'excrétion uréique d'un même sujet, on constate des écarts considérables. Quand on compare, comme nous l'avons fait, les taux d'urée du sang d'un individu normal à divers moments de la journée, on constate des variations très importantes. Nous résumons dans le tableau ci-contre les chiffres d'excrétion uréique horaire que nous avons trouvés chez un sujet normal, et le taux de l'urée du sérum sanguin à 4 moments de la même journée.

On voit que l'excrétion uréique horaire a varié de

0 gr. 42 à 2 gr. 40 et l'urée du sérum s'est élevée de 0 gr. 21 à 0 gr. 46. On conçoit l'erreur à laquelle s'exposaient les auteurs qui comparaient l'urée du sérum pris à un moment quelconque à l'urée des urine des 24 heures. Il est indispensable pour avoir les termes d'une comparaison rigoureuse d'envisager dans des expériences de courte durée le taux de l'urée du sérum et le taux de l'urée de la diurèse contemporaine de la prise du sang. C'est dans ces conditions seulement que l'on peut, comme l'a fait Ambard, établir un rapport mathématique entre l'urée du sérum et l'urée de l'urine.

HEURE	OBSERVATIONS	VOLUME DE LURINE EN CM ³	CONCENTRA- TION DE L'U- RÉE DANS L'URINE.	EXCRÉTION URÉIQUE HORAIRE	URÉE PAR LITRE DE SÉRUM
8/9 ^h m.	A jeun depuis la veille.	40	12.1 ‰	0 gr. 48	0.21
10 h.	—	36	11.6 —	0 gr. 42	
11 h.	—	39	11.8 —	0 gr. 44	
12 h.	Déjeuner: environ 120 gr. d'albuminoïdes.	35	12.4 —	0 gr. 45	
1 h.		56	24.7 —	1 gr. 38	0.46
2 h.		52	33.6 —	1 gr. 74	
3 h.		70	26.2 —	1 gr. 83	
4 h.		95	25.3 —	2 gr. 40	
5 h.		98	23.5 —	2 gr. 31	0.38
6 h.		75	22.4 —	1 gr. 66	
7 h.		54	20.1 —	1 gr. 08	0.30
8 h.		41	19.6 —	0 gr. 80	

Nos recherches de contrôle ont porté sur le chien et sur l'homme (40).

Sur l'homme, nous avons procédé de la façon suivante : Nous nous sommes adressé à des sujets jeunes,

capables d'évacuer complètement leur vessie. On prie le sujet d'uriner « à fond » et on note soigneusement l'heure de la fin de la miction. Dix minutes à un quart d'heure après, on prélève la quantité de sang nécessaire au dosage, 40 centimètres cubes environ, soit par ventouses scarifiées, soit par ponction veineuse. Trente-six minutes après le début de l'expérience, le sujet est invité à vider de nouveau et complètement sa vessie. (Le chiffre de 36 minutes n'a d'ailleurs rien de fatidique; nous l'avons adopté aussi souvent que possible pour la facilité des calculs; c'est en effet de 1/40^e de 24 heures que nous avons pris pour unité de temps, de façon à pouvoir comparer entre elles les expériences de durée variable). C'est cette urine de 36 minutes qui servira pour l'appréciation de la sécrétion uréique.

Chez le chien, nous avons dû modifier notre technique. La prise de sang ne peut se faire aisément que dans l'artère fémorale ou la veine pédieuse après dénudation du vaisseau. C'est une véritable opération, douloureuse, et qui est susceptible de modifier la sécrétion urinaire. De plus, la spoliation sanguine, plus considérable relativement au poids moindre de l'animal peut également vicier cette sécrétion. Nous avons opéré de la façon suivante. L'expérience est faite l'après-midi, sur un animal qui a reçu de la viande crue le matin et se trouve à une sécrétion uréique à peu près constante. L'animal est fixé sur la planche. La vessie est vidée soigneusement à la sonde et à la seringue. L'animal reste attaché et on le surveille avec soin pour recueillir toute l'urine qu'il pourrait émettre. Une heure après exactement, on sonde à

nouveau l'animal et c'est cette urine d'une heure qui sert pour l'appréciation de la sécrétion uréique. Immédiatement après le sondage, on saigne l'animal et on recueille les 40 centimètres cubes de sang nécessaires au dosage.

Nous désignerons dans nos formules par le symbole Ur l'urée du sérum, exprimée en grammes par litre.

Pour l'urine, nous en mesurons en centimètres cubes le volume émis pendant la durée de l'expérience. Soit v ce volume.

Puis nous dosons par l'hypobromite l'urée de l'urine. Nous appelons *concentration* de l'urée dans l'urine le taux de l'urée urinaire exprimé en grammes par litre. Nous désignons cette concentration par le symbole C .

Nous appelons *débit* la quantité d'urée exprimée en grammes excrétée par le rein pendant la durée de l'expérience et ramenée à l'unité de temps, soit 24 heures. Nous calculons le volume théorique pour 24 heures, pris comme unité de temps, en multipliant v par $\frac{60 \times 24}{n}$, ou

$\frac{144}{n}$, si l'expérience a duré n minutes; par exemple par $\frac{1440}{36}$, ou 40 si l'expérience a duré 36 minutes. Soit

V ce volume rapporté aux 24 heures. Nous avons $V = \frac{v \times 1440}{n}$. Le débit est le produit du volume V par la concentration C . Soit D ce débit. On a $D = V \times C$.

Nous avons ainsi défini les termes et les symboles dont nous nous servirons. Nous dirons qu'au cours de nos expériences, le sujet, avec un taux d'urée de Ur dans le sérum, urinait à la concentration C , et avec un débit de D .

La première loi d'Ambard est ainsi conçue :

Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante, ce débit varie proportionnellement au carré de la concentration de l'urée dans le sang.

Pour vérifier cette loi, une première condition se pose : obtenir que le rein débite l'urée à une sécrétion constante.

Chez le chien, rien de plus aisé. Comme l'ont montré Ambard et Papin (41), le chien nourri à la viande et buvant à volonté, secrète l'urée à une concentration constante, qui est la concentration maxima que puisse atteindre cette substance dans l'urine de ce chien. On peut faire varier la ration de viande dans des proportions considérables, de 20 à 75 grammes par kilogramme d'animal, ajouter même à cette dernière ration de l'urée en nature. Seules varient le taux de l'urée du sang et le débit de l'urine : la concentration de l'urée dans l'urine reste constante.

On verra, dans le tableau ci-contre, les chiffres obtenus chez un chien de 11 kilogrammes.

On voit donc que cette expérience vérifie chez le chien la première loi d'Ambard.

Chez l'homme normal, qui supporte mal le régime carné exclusif, il est très difficile d'atteindre et de maintenir la concentration maxima qui est de 45 à 53 grammes par litre. Nous nous sommes efforcés chez un même sujet, tantôt à jeun, après restriction d'eau, tantôt dans la période digestive, tantôt après ingestion d'urée, de réaliser des expériences à la même concentration de 25 p. 1 000, chiffre fréquemment obtenu. Nous avons pu

RÉGIME PAR KG. D'ANIMAL	DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE	QUANTITÉ RAPPORTÉE AUX 24 HEURES	CONCENTRATION DE L'URÉE DANS L'URINE	QUANTITÉ D'URINE RAPPORTÉE AUX 24 HEURES	URÉE DU SÉRUM	RAPPORT
Grammes de viande.							
20	1 h. 12	9 k. 5	190	75 ‰	14 g. 25	0 g. 41	$\sqrt{\frac{0.41}{14.25}} = \frac{0.41}{3.77} = 0.108$
40	1 h. 06	15 k.	330	74,4	24 g. 53	0 g. 53	$\sqrt{\frac{0.53}{24.53}} = \frac{0.53}{4.95} = 0.107$
70	1 h.	27 k. 5	660	75,3	49 g. 7	0 g. 79	$\sqrt{\frac{0.79}{49.70}} = \frac{0.79}{7.05} = 0.112$
70 plus 2 gr. d'urée.	1 h.	39 k. 5	948	75,1	71 g. 25	0 g. 94	$\sqrt{\frac{0.94}{71.25}} = \frac{0.94}{8.44} = 0.111$

réaliser les 7 expériences suivantes à concentration à peu près identique, à débit variable, la première à jeun, les 4 suivantes en période digestive, les 2 dernières après ingestion d'urée en solution étendue dans du lait à la fin de la période digestive (Voir tableau page suivante).

On voit par cet exemple que le rapport entre l'urée du sang et le débit uréique, à concentration constante, est rigoureusement une loi au carré, c'est-à-dire que chaque fois que l'urée du sang passe de 1 à 2 et à 3, le débit urique passe de 1 à 4 et à 9.

Le quotient de l'urée du sang par la racine carrée du débit urinaire est donc un chiffre constant $K = \frac{Ur}{\sqrt{D}}$.

La deuxième loi d'Ambard est la suivante : *Lorsque, avec une concentration d'urée constante dans le sang,*

DURÉE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE	QUANTITÉ RAPPORTÉE AUX 24 HEURES	CONCENTRATION DE L'URÉE DANS L'URINE	QUANTITÉ D'URÉE RAPPORTÉE AUX 24 H.	URÉE DU SÉRUM	RAPPORT
36'	10 cc.	400	24,3	9 g. 73	0 g. 22	$\sqrt{\frac{0.22}{9.73}} = \frac{0.22}{3.11} = 0,07$
»	18 cc. 5	740	25,41	18 g. 8	0 g. 30	$\sqrt{\frac{0.30}{18.5}} = \frac{0.30}{4.33} = 0,069$
»	23 cc.	920	25,05	23 g. 07	0 g. 33	$\sqrt{\frac{0.33}{23.05}} = \frac{0.33}{4.33} = 0,068$
»	29 cc. 5	1180	24,78	29 g. 24	0 g. 38	$\sqrt{\frac{0.38}{29.5}} = \frac{0.38}{5.4} = 0,07$
»	44 cc.	1760	25,60	45 g. 05	0 g. 48	$\sqrt{\frac{0.48}{45.05}} = \frac{0.48}{6.72} = 0,071$
»	67 cc.	2680	24,91	66 g. 74	0 g. 57	$\sqrt{\frac{0.57}{66.74}} = \frac{0.57}{8.17} = 0,069$
»	110 cc.	4480	24,97	109 g. 8	0 g. 75	$\sqrt{\frac{0.75}{109.8}} = \frac{0.75}{10.43} = 0,071$

le sujet urine l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

La vérification expérimentale de cette deuxième loi est très laborieuse, le taux de l'urée dans le sang variant d'un moment à l'autre, surtout quand le débit uréique est considérable. Parmi les exemples que des hasards d'expérience nous ont permis de recueillir à des concentrations très différentes dans les urines et très voisines dans le sang, nous donnerons les deux exemples sui-

vants, où avec un taux d'urée rigoureusement identique, les sujets débitaient l'urée à des concentrations très différentes.

Deux expériences tentées à quelques jours de distance sur V... sujet normal, nous ont donné les résultats suivants :

EXP.	DURÉE	QUANTITÉ D'URINE	QUANTITÉ RAPPOR- TÉE AUX 24 HEURES	CONCENTRA- TION DE L'URÉE DANS L'URINE	DÉBIT RAPPORTÉ AUX 24 HEURES	URÉE DU SÉRUM
	minutes	c. c.	c. c.	gr.	gr.	gr.
I	36	47,5	700	30,27	21,89	0,34
II	44	75	2700	43,09	35,34	0,34

D'après la deuxième loi on doit donc trouver :

$$\frac{21 \text{ gr. } 89}{35 \text{ gr. } 34} = \frac{\sqrt{43,09}}{\sqrt{30,27}}$$

En effectuant les opérations, on trouve pour le premier terme 0,61, et pour le deuxième 0,60.

Chez un autre sujet, M..., nous avons obtenu les chiffres suivants :

EXP.	DURÉE	QUANTITÉ D'URINE	QUANTITÉ RAPPOR- TÉE AUX 24 HEURES	CONCENTRA- TION DE L'URÉE DANS L'URINE	DÉBIT RAPPORTÉ AUX 24 HEURES	URÉE DU SÉRUM
	minutes	c. c.	c. c.	gr.	gr.	gr.
I	37	20	778	26,12	20,32	0,37
II	36	110	4400	8,43	37,09	0,37

On doit trouver :

$$\frac{20 \text{ gr. } 32}{37 \text{ gr. } 09} = \frac{\sqrt{8,43}}{\sqrt{26,12}}$$

On trouve pour le premier terme, 0,55 et pour le deuxième 0,56.

Ces expériences vérifient donc la deuxième loi avec une exactitude rigoureuse.

On conçoit l'intérêt de cette loi.

Etant donné que dans une expérience avec une concentration donnée C, on a trouvé un débit Dc, il est aisé de calculer quel eut été le débit à une concentration étalon que nous avons fixée avec Ambard à 25 p. 1.000. Il n'y a qu'à appliquer la formule :

$$\frac{D_{25}}{D_c} = \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}} \quad \text{ou :} \quad D_{25} = \frac{D_c \times \sqrt{C}}{5} \quad (1)$$

Il restait à vérifier qu'en jouant simultanément dans des expériences où les trois facteurs urée du sang,

(1) Nous résumons dans le tableau ci-dessous les coefficients calculés suivant la formule $\frac{\sqrt{C}}{5}$ par lesquels il convient de multiplier les débits observés à une concentration C quelconque comprise entre 6 gr. 25 et 36 grammes par litre pour calculer le débit théorique D₂₅.

Concentration observée	Coefficient	Concentration observée	Coefficient	Concentration observée	Coefficient
6,25	0,50	13,69	0,86	24,01	0,98
6,76	0,52	14,44	0,88	25 »	1 »
7,29	0,54	15,21	0,90	26,01	1,02
7,84	0,56	16 »	0,92	27,04	1,04
8,41	0,58	16,81	0,94	28,09	1,06
9 »	0,60	17,64	0,96	29,16	1,08
9,61	0,62	18,49	0,74	30,25	1,10
10,24	0,64	19,36	0,76	31,36	1,12
10,89	0,66	20,25	0,78	32,49	1,14
11,56	0,68	21,16	0,80	33,64	1,16
12,25	0,70	22,09	0,82	34,81	1,18
12,96	0,72	23,04	0,84	36 »	1,20

débit et concentration urinaire varient, les deux lois précédentes gardent leur valabilité. C'est ce qu'exprime la troisième loi énoncée par Ambard, et qui est la synthèse des deux premières : *Lorsque la concentration de l'urée dans le sang est variable, et que la concentration de l'urée dans l'urine est également variable, le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang, et en proportion inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.* Cette loi peut s'exprimer par la formule suivante :

$$\frac{U_r}{\sqrt{\frac{D_c \times \sqrt{C}}{5}}} = K \quad \text{ou :} \quad \frac{U_r}{\sqrt{D_{25}}} = K$$

K est la *constante d'excrétion uréique*, ou *coefficient d'AMBARD* (1).

Les exemples suivants, protocole de deux expériences faites à concentration quelconque chez le même sujet dont nous avons rapporté les expériences à concentration constante, vérifient la troisième loi. Ils permettront de se rendre compte de la simplicité des opérations nécessaires au calcul de K.

	En période digestive après ingestion de 20 grammes d'urée dans du lait.	
Conditions de l'expérience : matin à jeun.		
Durée de l'expérience.	36 minutes	36 minutes.
Volume des urines émises pendant l'expérience v,	24 c. cubes	78 c. cubes.

(1) MM. Carrion et Guillaumin qui ont étudié le coefficient d'Ambard proposent de l'appeler constante uréo-sécrétoire.

Volume des urines rapportées		
aux 24 heures V.	960 c. cubes	3.120 c. cubes.
Concentration de l'urée dans		
l'urine C	13,07	30,41
Débit rapporté aux 24 heures		
D = V × C	12 gr. 55	94 gr. 87
Débit rapporté aux 24 heures et		
à la concentration-étalon de		
25 p. 1.000 D ₂₅ = D × $\frac{\sqrt{C}}{5}$	12,55 × 0,72 = 9,0494	87 × 1,1 = 103,4
Urée du sérum.	0 gr. 21	0 gr. 72
Constante d'excrétion uréique		
K = $\frac{Ur}{\sqrt{D}}$	$\frac{0,21}{3,01} = 0,069$	$\frac{0,72}{10,22} = 0,07$

On voit par ces deux exemples, pris dans des conditions expérimentales très différentes, combien la constante d'excrétion uréique est une donnée précise. Nous l'avons depuis un an calculée à douze reprises différentes chez le même sujet, et nous avons trouvé comme plus grand écart 0,068 et 0,071. Chez un autre sujet normal, dont nous avons déterminé sept fois la constante, nous avons trouvé des valeurs comprises entre 0,072 et 0,076. Chez un brightique examiné à six reprises, nous avons trouvé des chiffres compris entre 0,149 et 0,153.

Nous n'avons pas cru devoir faire entrer en ligne de compte le poids du sujet dans l'établissement du coefficient. Il n'y a pas un rapport fixe entre le poids du rein et le poids du corps de divers sujets. Ce rapport est plus faible chez les sujets gras, plus élevé chez les maigres. Nous nous sommes bornés à noter la taille et le poids de nos patients. Les chiffres que nous don-

nous sont valables pour des individus de taille moyenne entre 1 m. 60 et 1 m. 75.

Chez le chien, les variations considérables de taille et de poids nous obligeaient à rapporter les résultats trouvés à un poids étalon. Nous avons avec Ambard choisi le poids de 70 kilogrammes comme étalon, pour pouvoir comparer les chiffres obtenus chez le chien à ceux trouvés chez l'homme.

Nous avons, chez l'homme normal, trouvé des chiffres variant entre 0,063 et 0,08. Le chiffre normal est donc pour nous plus élevé que celui de 0,04 indiqué d'abord par Ambard. La différence tient essentiellement à la différence de technique du dosage de l'urée du sang. Ambard, après avoir évaporé à sec le liquide alcoolique, le reprenait par de l'eau et du noir animal, et faisait une seconde filtration. Le noir animal était destiné à retenir la petite quantité d'albumine qui a pu échapper à la précipitation par l'alcool. Mais nous avons pu nous assurer, en opérant sur des solutions titrées d'urée pure, que le noir animal retient une faible proportion de cette substance. Ambard a reconnu d'ailleurs, après expériences faites en commun, le bien-fondé de notre critique.

Chez le chien, le coefficient d'élimination uréique est, à l'état normal, de 0,031, à 0,034, c'est-à-dire deux fois plus faible que chez l'homme. La concentration maxima de l'urée dans l'urine du chien est de 100 grammes à 110 grammes par litre. Chez l'homme normal, elle est deux fois plus faible, entre 45 et 53 grammes par litre. Chez le lapin, elle est plus faible encore, entre 40 et 45 grammes. Il est vraisemblable qu'en poursuivant l'en-

quête dans la série animale, on trouverait pour le coefficient d'élimination et la concentration maxima de l'urée des valeurs en rapport avec le mode d'alimentation.

Il était intéressant de rechercher si les substances qui ont une influence sur la diurèse et l'élimination de l'urée, soit adjuvantes, soit défavorables, pouvaient modifier le coefficient d'Ambard.

Chez 3 individus normaux, l'administration de 2 grammes de théobromine en deux cachets pris à une heure d'intervalle, a déterminé une diurèse uréique considérable, allant jusqu'à tripler le débit de l'urée dans l'urine. Le coefficient d'Ambard n'a pas été modifié.

Voici le protocole d'une de ces expériences : à 9 h. 1/2 le sujet avait dans le sérum 0 gr. 27 d'urée par litre. Le débit d'urée rapporté aux 24 heures était de 19 gr. 2 à une concentration de 16 p. 1.000 Le calcul du coefficient donnait :

$$K = \frac{0,27}{19,2 \times 0,8} = 0,068$$

A 9 h. 45, prise d'un cachet de théobromine de 1 gramme dans un verre de lait. A 10 h. 30, second cachet.

A 11 h. 30, on a les chiffres suivants :

Le taux de l'urée par litre de sérum est de 0 gr. 39.

Le débit de l'urée est de 52 gr. 08 à une concentration de 9 gr. 13 par litre d'urine. Le calcul donne :

$$K = \frac{0,39}{\sqrt{52,08 \times 0,6}} = 0,069.$$

Parmi les agents entravant la diurèse, nous avons choisi le chloroforme. Chez deux sujets jeunes, sans tare rénale, ayant subi pour appendicectomie des narcoses chloroformiques de 18 et 23 minutes, nous avons noté des modifications importantes du cycle urinaire, de l'oligurie pendant deux et trois jours, avec forte concentration de l'urée dans l'urine, puis une crise polyurique avec décharge d'urée, qui prend fin après deux ou trois jours par une petite crise chlorurique. On observe, en somme, un cycle urinaire comparable à celui des maladies fébriles. Chez nos deux sujets, le coefficient d'Ambard recherché quotidiennement avant l'opération et pendant la période post-opératoire n'a pas subi de modification appréciable.

Lucas-Championnière, qui a signalé en 1893 (42), une augmentation fréquente de l'urée post-opératoire, l'attribue à la fièvre traumatique. Nous n'hésitons pas à la rattacher au chloroforme. Nous avons observé le même syndrome urinaire chez un individu toxicomane ayant inhalé de grandes quantités de chloroforme.

Les variations considérables de la teneur de l'alimentation en chlorure allant de 1 à 20 grammes par jour, n'ont pas modifié le coefficient d'élimination uréique chez le sujet normal.

Chez le vieillard, on observe en l'absence de toute affection rénale, une augmentation du coefficient d'Ambard. Au-dessus de 65 ans, nous avons trouvé comme chiffre le plus faible 0,097. Tous nos autres résultats ont été supérieurs à 0,1.

Il était important de rechercher l'influence que la

position debout ou couchée peut exercer sur l'élimination uréique. Linossier et Lemoine (43) ont montré les modifications que l'orthostatisme exerce, à l'état normal, sur la diurèse. Nous avons examiné à ce point de vue six individus normaux.

Chez trois d'entre eux, le coefficient d'Ambard n'a pas été modifié par la position.

Chez les trois autres, nous avons constaté une légère différence. L'orthostatisme a exercé une influence défavorable sur l'élimination de l'urée.

Voici les chiffres obtenus :

	COEFFICIENT	
	<i>Couché</i>	<i>Debout</i>
Sujet I	0,068	0,070
Sujet II	0,071	0,074
Sujet III	0,066	0,070

L'orthostatisme peut donc modifier le coefficient d'Ambard. Mais chez l'individu normal, la modification est toujours minime.

En résumé, nos recherches sur la sécrétion de l'urée à l'état normal nous conduisent aux conclusions suivantes :

1° Il est nécessaire pour établir un rapport mathématique entre le taux de l'urée du sang et le taux de l'urée de l'urine, de faire des expériences de courte durée, et de comparer l'urée du sang à l'urée de la diurèse contemporaine de la prise du sang;

2° Il est nécessaire de prendre en considération la concentration de l'urée dans l'urine;

3° Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration de l'urée dans le sang;

4° Lorsque, avec une concentration d'urée constante dans le sang le sujet débite l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine;

5° En jouant simultanément, les deux lois précédentes gardent leur valabilité. Le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang et en raison inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine;

6° Le rapport du taux d'urée du sang à la racine carrée du débit urinaire ramené à une concentration étalon est donc un chiffre constant. Nous proposons de l'appeler constante d'excrétion uréique, ou coefficient d'Ambard;

7° Une seule expérience de moins de trois quarts d'heure permet de l'établir. L'expérience se compose de deux mictions, et d'une prise de sang de 40 centimètres cubes;

8° Chez l'homme, le coefficient normal est de 0,063 à 0,08. La concentration maxima de l'urée dans l'urine est de 45 à 53 grammes par litre;

9° Chez le chien, le coeficient normal est de 0,031, à 0,034, soit un peu plus de deux fois moindre; la concentration maxima de l'urée dans l'urine est de 100 à 110 grammes par litre, soit un peu plus de deux fois plus forte;

10° Les substances qui ont une influence sur la diurèse,

soit adjuvante comme la théobromine, soit défavorable, comme le chloroforme, à dose modérée, ne modifient pas le coefficient;

11° Le régime alimentaire, et notamment sa teneur en chlorure de sodium, ne modifient pas le coefficient;

12° L'orthostatisme peut, chez certains sujets normaux, influencer légèrement le coefficient. Cette influence est toujours minime.

CHAPITRE IV

L'excrétion de l'urée à l'état pathologique.

Avant d'appliquer aux malades atteints de néphrite chronique la recherche du coefficient d'élimination uréique, nous avons tenu à nous assurer que chez des malades atteints d'affection de divers organes avec intégrité apparente des reins, la perméabilité rénale à l'urée n'était pas modifiée.

Chez quatre cardiaques, deux cirrhotiques avec ascite, deux malades atteints de cancer gastrique, un malade atteint d'entérite chronique, examinés dans le service de M. Widal, nous avons trouvé un coefficient normal (1).

Il y a pourtant à ce sujet une réserve importante à faire. Lorsque par suite de troubles circulatoires, chez les cardiaques et les cirrhotiques en particulier, la diurèse aqueuse se trouve réduite à un demi-litre ou tombe au-dessous de ce chiffre, on peut, malgré l'intégrité du

(1) Chez quatre diabétiques florides, grands glycosuriques, nous avons trouvé des coefficients normaux, ou même plus bas que la normale : 0,065, 0,06, 0,053, 0,048. Des faits analogues ont été signalés par MM. Balavoine et Onfray (77). Ils sont vraisemblablement liés à l'hypertrophie des reins des diabétiques signalée depuis longtemps.

rein, observer un trouble de l'élimination de l'urée. L'étude physiologique que nous avons faite de l'élimination de l'urée nous fournit l'explication de ce fait. Nous avons vu en effet que la concentration maxima de l'urée dans l'urine est de 45 à 53 grammes. Pour un sujet qui doit éliminer 15 à 20 grammes d'urée, un demi-litre d'urine est donc un minimum nécessaire.

Si, chez un malade cardiaque ou cirrhotique dont le rein est intact, et dont la diurèse, suffisante pour assurer l'élimination de l'urée formée dans l'économie, oscille entre 600 et 800 grammes par jour, on pratique l'épreuve d'azoturie alimentaire d'Achard et Paiseau, on constate, comme l'ont fait ces auteurs, une diminution et un retard de l'élimination des 20 grammes d'urée ingérés. Ce phénomène trouve son explication dans la restriction de la diurèse, et il serait erroné chez de pareils sujets d'interpréter les résultats de l'épreuve d'azoturie alimentaire, comme l'indice d'une lésion rénale entraînant la rétention de l'urée dans l'organisme.

Chez les cirrhotiques avec ascite, la présence d'un épanchement abondant entraîne un retard d'élimination de l'urée ingérée. Chez un malade atteint de cirrhose de Laënnec avec gros épanchement, dont l'élimination de l'urée était normale et dont la diurèse oscillait entre 650 et 800 grammes par jour, nous avons le matin, immédiatement avant l'ingestion de 20 grammes d'urée, dosé dans le liquide ascitique retiré par ponction exploratrice 0 gr. 34 par litre. Deux heures après l'ingestion, le chiffre d'urée était de 1 gr. 21 par litre.

Une ponction évacuatrice faite le soir, neuf heures après l'ingestion de l'urée, donna issue à 12 litres et demi d'un liquide qui contenait encore 0 gr. 83 d'urée par litre. Donc sur les 20 grammes d'urée ingérés, 10 gr. 50 se retrouvaient dans l'épanchement deux heures après l'ingestion, 6 gr. 10 s'y retrouvaient neuf heures après. Donc chez le cirrhotique, la présence d'un épanchement volumineux formant réservoir sur la voie d'absorption intestinale, contribue au retard de l'élimination d'urée provoquée. C'est là un phénomène du même ordre que l'opsiurie et le retard de l'élimination provoquée par l'eau, sur lesquels a justement insisté M. Gilbert (44).

Réserve faite, réserve importante d'ailleurs, du trouble résultant de la restriction de la diurèse, l'élévation du coefficient d'Ambard est la traduction d'une altération rénale.

Il nous a paru d'un intérêt primordial de rechercher d'abord si toutes les formes de néphrites entraînaient un trouble de l'élimination de l'urée. Dès 1903, MM. Widal et Javal insistaient sur la dissociation des troubles d'élimination de l'urée d'une part, des chlorures d'autre part, au cours du mal de Bright. Si fréquemment au cours des néphrites, ces rétentions s'associent et combinent leurs effets, fréquemment aussi on peut observer des types purs de chacune de ces deux rétentions. Ces auteurs ont rapporté des observations de malades brightiques œdémateux ou cardio-brightiques suivis pendant de longues périodes, et dont le taux de l'urée du sérum a constamment oscillé dans les limites normales.

Nos constatations confirment pleinement les faits rapportés par MM. Widal et Javal. Sur 21 néphritiques avec rétention chlorurée étudiés dans le service de M. Widal, nous avons trouvé chez 7 malades un coefficient d'excrétion uréique normal. Dans deux cas, il s'agissait de cardio-brightiques, l'un avec prédominance cardiaque, l'autre avec prédominance rénale. Le premier avait un coefficient de 0,077, le deuxième de 0,073. Deux de nos malades étaient des tuberculeux, avec grosse albuminurie, œdèmes des membres inférieurs et de la face. Leur coefficient était de 0,063 et 0,067. Enfin, chez trois malades atteints de néphrite œdémateuse d'origine inconnue, nous avons constaté les chiffres de 0,065, 0,068 et 0,08.

Chez deux autres malades, cardio-brightiques, les chiffres étaient presque normaux : 0,081 et 0,083; le dernier malade revu cinq mois plus tard avait un coefficient de 0,084.

Chez nos douze autres malades, nous avons trouvé des coefficients plus élevés de 0,1 à 0,46. Il s'agissait de ces formes où, selon les termes de M. Widal, la rétention des chlorures, et celle de l'urée combinent leurs effets.

Nous n'avons jamais, chez les brightiques avec syndrome hydropigène soumis au régime lacté ou déchloruré, observé de coefficient d'excrétion uréique abaissé au-dessous de la normale, comme dans le cas rapporté par Ambard et Moréno. Nous n'avons jamais, au cours de ce régime, observé chez ces malades le fait signalé par ces auteurs : le coefficient d'excrétion uréique était

variable d'une épreuve à l'autre si l'on tenait compte de la concentration de l'urée dans l'urine. Il était constant, au contraire, si l'on faisait abstraction de ce facteur. Ces anomalies peuvent s'observer par contre quand on donne à ces malades une alimentation riche en sel, comme le montre l'observation d'un malade que nous avons suivi avec Ambard.

Le nommé M..., âgé de 30 ans, atteint depuis 8 mois de néphrite œdémateuse, a été soumis au régime lacté, puis au régime déchloruré. Sous l'influence de ces régimes, l'œdème a disparu. Il reparait facilement dès que le malade se met au régime ordinaire.

Quand nous l'avons examiné pour la première fois, il était au régime déchloruré, sans œdème, avec une albuminurie minime, d'environ 15 centigrammes par litre. Une première épreuve d'Ambard avait donné le chiffre de 0,067. La même épreuve, répétée 8 jours plus tard, nous a donné un chiffre à peu près identique, 0,068. Il s'agissait donc d'un malade atteint d'imperméabilité aux chlorures, imperméabilité relative, dont le régime hypochloruré avait facilement raison; la perméabilité du rein à l'urée était normale.

Nous ajoutons au régime de M..., une ration quotidienne de 10 grammes de sel par jour. Sous cette influence, le malade, au bout de 8 jours a augmenté de 3 kilogrammes; il présente un léger œdème malléolaire. Les urines deviennent moins abondantes, et l'albuminurie atteint 0gr. 50 par litre. Le coefficient d'Ambard recherché à ce moment, est abaissé au-dessous de la normale: il est de 0,057. Deux jours après, il est à 0,054.

Nous supprimons les 10 grammes de sel. Après 3 jours, M..., a perdu 5 livres de son poids. La diurèse s'élève à 2 litres et quart avec une albuminurie de 0 gr. 10 par litre. Le coefficient d'élimination uréique recherché ce jour-là est revenu à son point de départ, 0,067.

Donc, chez ce malade, il a suffi d'administrer une quantité quotidienne de chlorures dépassant la dose de tolérance, pour provoquer non seulement de l'œdème et l'augmentation de l'albuminurie, comme dans les cas rapportés par M. Widal avec M. Lemierre et avec M. Javal, mais encore une augmentation anormale de la perméabilité rénale à l'urée. Cette constatation est à rapprocher de celles faites par les auteurs qui, avec M. Bard (45) et M. Léon Bernard (46) ont signalé l'exagération de la perméabilité rénale au cours de certaines néphrites œdémateuses. Mais dans l'esprit de ces auteurs, il s'agissait d'une exagération globale de la perméabilité rénale; alors qu'au contraire, une observation comme la nôtre est la vérification la plus éclatante de la dissociation de la perméabilité du rein pour les chlorures et pour l'urée dans certains cas de mal de Bright.

Si l'on veut chez des brightiques avec syndrome hydropigène obtenir de l'épreuve d'Ambard des résultats précis, il importe qu'ils soient au préalable soumis pendant quelques jours au régime déchloruré ou lacté.

L'action de la rétention des chlorures sur l'excrétion de l'urée explique également cette élimination capricieuses et irrégulière de l'urée urinaire signalée par tous les auteurs qui, à la suite de Fleischer et von

Noorden et Ritter, ont dressé le bilan des échanges azotés chez les néphritiques sans se préoccuper de la teneur en chlorures des aliments ingérés. Chez un néphritique qui éliminait normalement l'urée, et mal les chlorures, nous avons institué le régime fixe suivant : 300 grammes de pain, 150 grammes de viande, 4 œufs, 300 grammes de pommes de terre, un litre de bière et un litre de tisane; pendant une première période, nous n'avons pas mesuré le sel. Pendant une deuxième période, nous avons donné au malade la dose de 3 grammes de chlorure de sodium par jour, qu'il éliminait parfaitement.

Nous consignons dans les tableaux ci-dessous les résultats quotidiens d'urée excrétée :

1^{re} Période. — La quantité de sel n'est pas mesurée :

DATE	POIDS DU MALADE	VOLUME DES URINES	URÉE PAR LITRE	URÉE PAR JOUR
3 fév.	72 — 150	970 cmc.	15.63	15.16
4 —	72 — 600	1270 —	19.52	24.79
5 —	72 — 550	1500 —	12.04	18.06
6 —	72 — 300	1500 —	17.41	26.12
7 —	72 — 700	1000 —	14.33	14.33
8 —	72 — 400	1400 —	12.23	17.12
9 —	72 — 800	800 —	17.41	13.93
10 —	72 — 950	1100 —	16.90	17.59
11 —	73 — 250	900 —	11.66	10.49
12 —	73 — 400	970 —	14.62	14.18
13 —	73 — 750	780 —	17.41	13.59

2^e Période. — Le malade, après quinze jours au régime déchloruré strict, reçoit 3 grammes de chlorure de sodium par jour :

DATE	POIDS DU MALADE	VOLUME DES URINES	URÉE PAR LITRE	URÉE PAR JOUR
1 mars	71 kg. 300	1750 cmc.	9.22	16.14
2 —	71 — 600	1650 —	9.67	15.97
3 —	71 — 350	2000 —	8.07	16.14
4 —	71 — 100	1800 —	9.05	16.29
5 —	71 — 600	2300 —	7.56	16.46
6 —	70 — 700	1800 —	9.04	16.27
7 —	70 — 700	2000 —	8.22	16.44
8 —	70 — 350	1750 —	9.33	16.42
9 —	71 — 050	1250 —	12.82	16.02
10 —	71 — 300	1700 —	9.75	16.58
11 —	71 — 200	1240 —	12.93	16.01
12 —	71 — 400	1000 —	16.34	16.34
13 —	71 — 200	1600 —	10.01	16.16
14 —	71 — 350	1700 —	9.63	16.37
15 —	71 — 400	2000 —	8.04	16.08
16 —	71 — 200	1950 —	8.27	16.22
17 —	71 — 550	1550 —	10.33	16.02
18 —	70 — 950	2000 —	8.13	16.26
19 —	71 — 200	1800 —	9.11	16.40
20 —	71 — 350	1300 —	12.36	16.07

On voit que, pendant la première période, où les chlorures n'étaient pas mesurés, l'élimination de l'urée a bien été irrégulière et capricieuse, allant du simple au double. Dans la deuxième période, au contraire, où la quantité de chlorures était fixe et inférieure à la dose-limite de tolérance chez ce malade, l'élimination de l'urée a été parfaitement régulière. Pendant une durée de 20 jours, l'écart le plus grand a été de 0 gr. 61. C'est sensiblement l'écart que l'on constate chez un sujet normal en équilibre azoté soumis à un régime fixe.

En résumé, on peut observer parmi les malades atteints de mal de Bright, des sujets dont la perméabilité rénale aux chlorures est fortement diminuée, mais

dont l'élimination de l'urée est de tout point normale à la seule condition que la quantité quotidienne de chlorurein gérée reste au-dessous de leur dose-limite de tolérance.

Le mécanisme qui régit l'élimination de l'urée chez les brightiques dont la perméabilité rénale aux déchets azotés est diminuée, a été formulé par MM. Widal et Javal (47) en 1904 : « Pour triompher de la résistance que les reins opposent au passage de l'urée, le sang se surcharge d'une certaine quantité de cette substance. Par une adaptation automatique, il se met à un état de pression uréique dont le taux varie suivant le degré de la lésion rénale et la quantité d'albumine ingérée. Nous avons constaté que ce mécanisme régulateur se fait avec une précision telle que, pour une même dose d'albuminoïdes ingérés, le degré de rétention uréique dans le sang se fixe à un chiffre assez constant. Ce chiffre varie suivant la perméabilité des reins pour l'urée ».

On voit que MM. Widal et Javal proposaient chez les azotémiques de comparer la teneur du sang en urée non au taux d'urée des urines, mais, ce qui revient au même, pendant les périodes d'équilibre et en l'absence de troubles digestifs à la quantité d'albuminoïdes ingérés.

Ce procédé d'exploration de la fonction rénale à l'urée ne tient pas compte des variations horaires considérables que nous avons signalées chez l'individu normal. Mais chez les azotémiques, nous avons pu nous assurer que les variations des chiffres d'urée dans le sérum sanguin

et les urines s'atténuent à mesure que progresse l'imperméabilité rénale à l'urée et à partir d'un certain taux, deviennent pratiquement négligeables.

Nous avons, chez un azotémique, mesuré l'excrétion uréique horaire. Les urines du jour ont été recueillies de deux heures en deux heures. Celles de la nuit ont été recueillies dans le même bocal. Le malade se levait une grande partie de la journée. Son alimentation, le jour de l'expérience a consisté en deux repas, l'un à 10 heures et demie du matin, l'autre à 5 heures du soir, contenant chacun environ 30 grammes d'albuminoïdes. Le malade a pris de plus un litre de lait dans le reste de la journée. Nous avons fait dans cette même journée trois prises de sang. Voici les chiffres obtenus :

HEURES	VOLUME DE L'URINE EN cm ³	CONCENTRATION DE L'URÉE DANS L'URINE	EXCRÉTION URÉIQUE HORAIRE	URÉE PAR LITRE DE SÉRUM
7 h. s. à 7 h. m.	980	13,1 p.1000	0gr.97	
7 — 9 —	130	12,2	0gr.79	1gr.38
9 — 11 —	125	12,6	0gr.78	
11 — 1 h. s.	150	12,2	0gr.91	
1 h. m. 3 —	155	11,8	0gr.92	1gr.46
3 — 5 —	120	12,4	0gr.80	
5 — 7 —	105	12,8	0gr.73	1gr.37

On voit qu'au contraire de ce que nous avons signalé chez le sujet normal, le taux de l'urée du sérum est remarquablement fixe au cours d'une même journée. L'excrétion uréique horaire ne subit que des variations minimales, et celles de la concentration de l'urée dans l'urine sont plus faibles encore.

Il était donc à prévoir que chez des azotémiques à

régime fixe, le taux de l'urée du sérum et le coefficient d'Ambard donneraient des résultats sensiblement parallèles.

C'est ce que, avec MM. Widai et Abrami, nous avons vérifié chez 15 malades. Ces sujets ont été au préalable soumis pendant deux ou trois jours à un régime fixe, de deux litres et demi de lait par jour. Nous avons chez nos malades, noté le taux de l'urée du sérum, en même temps que nous calculions leur coefficient d'élimination uréique. Nous consignons dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus :

TAUX DE L'URÉE DU SÉRUM		COEFFICIENT D'AMBARD
I.	. . . 3,74 p. 1000	1,4
II.	. . . 2,76	0,94
III.	. . . 2,18	0,73
IV.	. . . 1,95	0,69
V.	. . . 1,84	0,58
VI.	. . . 1,55	0,53
VII.	. . . 1,24	0,41
VIII.	. . . 1,06	0,37
IX.	. . . 0,83	0,323
X.	. . . 0,81	0,307
XI.	. . . 0,77	0,235
XII.	. . . 0,70	0,169
XIII.	. . . 0,64	0,218
XIV.	. . . 0,60	0,116
XV.	. . . 0,56	0,131

On voit par ce tableau que, chez nos onze premiers malades, dont l'azotémie s'élevait entre 3 gr. 74 et 0 gr. 77, le taux de l'urée du sérum et le coefficient d'Ambard suivent une marche rigoureusement parallèle. Il n'en est plus de même chez les quatre derniers, dont l'azotémie est faible.

Donc, dans la pratique, chez les azotémiques à régime fixe, dont le taux de l'urée dans le sérum dépasse 0 gr. 75, il suffit de pratiquer le dosage de l'urée dans le sérum qui donne des résultats aussi précis que la recherche du coefficient d'Ambard. Quant le malade est à un régime variable, alors le dosage de l'urée du sérum renseigne sur le degré d'intoxication de l'organisme; le coefficient d'Ambard permet de suivre exactement la marche de l'imperméabilité rénale. C'est ainsi que chez un azotémique à régime variable, l'urée du sérum était à trois examens successifs au taux de 1 gr. 55, 1 gr. 33, 1 gr. 92. Cependant, le coefficient d'élimination uréique passait de 0, 52 à 0 54 et 0, 553, montrant la marche régulièrement progressive de l'imperméabilité rénale. De même, chez un malade dont l'observation a été publiée par Mosny, Javal et Lévy-Bruhl (48) et qui, après avoir eu 4 grammes d'urée dans le sérum était descendu à 1 gr. 95, lors de notre premier examen, puis à 1 gr. 25, lors du second, la recherche du coefficient d'élimination uréique nous a donné le chiffre de 0, 69 et de 0, 68, montrant ainsi que malgré l'amélioration apparente, la perméabilité du rein à l'urée ne s'était pas modifiée, et qu'il s'agissait vraisemblablement d'une de ces rémissions trompeuses sur lesquelles a insisté M. Widal (49). Le malade est mort d'ailleurs cinq mois après ce deuxième examen.

Enfin, la recherche du coefficient peut permettre de dépister l'imperméabilité rénale à l'urée alors qu'elle ne se traduit pas par une élévation du taux de l'urée dans le sérum sanguin. MM. Widal et Javal ont rapporté le cas

d'une malade qui, avec une ration normale de corps albuminoïdes, avait dans son sérum 1 gr. 01 à 1 gr. 21 d'urée. La même malade, après neuf jours d'un régime pauvre en albumine, n'avait dans son sérum que 0 gr. 36 d'urée, chiffre qui pouvait sembler parfaitement normal, et faire conclure à une perméabilité tout à fait satisfaisante pour l'urée.

De tels écarts dans l'azotémie sous l'influence du régime doivent être exceptionnels. Nous ne les avons jamais constatés. Mais ce qu'on voit plus souvent, ce sont des sujets qui après avoir présenté des taux d'urée oscillant entre 0 gr. 60 et 0 gr. 80 reviennent, sous l'influence du repos et d'un régime hypoazoté, dans les limites normales.

Nous avons pu, à plusieurs reprises, constater des faits semblables. Nous en rapporterons les trois exemples suivants :

Chez un homme de 33 ans atteint de néphrite syphilitique avec azotémie légère, nous avons pu à trois reprises, par le repos et le régime hypoazoté, ramener en quelques jours le taux de l'urée du sérum dans les limites normales. A la première épreuve, après 8 jours de régime, l'urée du sérum avait passé de 0 gr. 70 à 0 gr. 47. Les deux autres épreuves ont duré 9 jours. L'urée du sérum est descendue de 0 gr. 62 et 0 gr. 66 à 0 gr. 44 et 0 gr. 43. Cependant le coefficient d'Am-bard restait invariable, entre 0 gr. 149 et 0 gr. 154.

Chez un homme de 44 ans, saturnin, hypertendu, le dosage de l'urée du sérum donnait un chiffre normal, 0 gr. 42, avec un coefficient élevé 0, 131. Cinq jours

plus tard, une saignée pratiquée au cours d'une crise d'œdème aigu permettait de constater dans le sérum le taux d'urée de 0 gr. 78. Quelques jours après, l'urée était revenue à 0 gr. 59, avec un coefficient de 0,135.

Chez un homme de 38 ans, infirmier, qui avait eu l'an passé un peu d'œdème malléolaire transitoire et de l'albuminurie à la suite d'une scarlatine, nous avons, à un premier examen, trouvé le chiffre d'urée tout à fait normal de 0 gr. 33, avec un coefficient élevé de 0, 138. Cinq mois après, le même malade avait 0 gr. 64 avec un coefficient de 0, 145. Un an après le premier examen, nous trouvons 0 gr. 77 d'urée et un coefficient de 0, 18. Quatre mois plus tard, il avait 1 gr. 28 d'urée dans son sérum. Il est mort vingt-trois mois après notre premier examen.

En résumé, nous avons pu observer des cas où, avec une alimentation pauvre en albuminoïdes, on constatait dans le sérum un taux d'urée normal, alors que la perméabilité du rein à l'urée était diminuée. Il nous paraît donc intéressant jusqu'à plus ample informé, quand on voit pour la première fois un sujet, dont il peut être difficile d'évaluer l'azote alimentaire, d'associer à l'analyse du sérum celle des urines contemporaines. L'avenir montrera si on peut en clinique tirer de pareils faits des conclusions définitives. Sauf chez les sujets âgés qui ont souvent du mal à évacuer leur urine et qu'on peut être obligé de sonder, sauf aussi chez les malades gravement atteints, cette recherche ne soulève pas de grosse difficulté pratique.

En même temps que le coefficient d'élimination uréique s'élève chez les brightiques, on peut constater une chute de la concentration maxima de l'urée dans l'urine.

Quand la lésion rénale atteint un degré avancé, quand l'élévation du taux de l'urée du sang et du coefficient d'Ambard sont considérables, la chute de la concentration maxima de l'urée dans l'urine est également très marquée, sans qu'il y ait un parallélisme absolu entre la chute de la concentration et l'élévation du coefficient.

Chez quatre grands azotémiques, dont l'urée du sang se chiffrait par des taux allant de 1 gr. 75 à 3 gr. 40, nous avons constaté respectivement comme concentration maxima d'urée dans l'urine 14 gr. 5, 12 gr. 8, 10 gr. 3, 9 gr. 7. Ni par ingestion d'urée, ni par restriction des boissons, nous n'avons pu dépasser ces concentrations.

Cet abaissement considérable de la concentration maxima de l'urée dans l'urine nous explique le fait que nous avons signalé (p. 44) à savoir la faible amplitude des variations du taux de l'urée dans le sang à différents moments de la journée et dans l'excrétion uréique horaire chez les grands azotémiques. Quand chez l'individu normal, à la suite d'un repas par exemple, le sang se surcharge d'une certaine quantité d'urée, il s'en débarrasse en l'éliminant rapidement, à haute concentration, et l'urée du sang revient bientôt à son taux normal, cependant que l'urée de l'urine a notablement augmenté. Chez l'azotémique, au contraire, qui élimine constamment l'urée à une concentration voisine de la concen-

tration maxima, l'élimination d'une surcharge d'urée est beaucoup plus lente, et l'élimination de l'urée tend à se faire suivant un mode continu. C'est un exemple du principe énoncé par Albarran sur la constance fonctionnelle des organes malades. Les reins très insuffisants des grands azotémiques fonctionnent constamment à leur maximum de puissance; il est impossible d'obtenir d'eux un travail supplémentaire, et un rendement meilleur.

Ces constatations que nous avons pu faire chez les grands azotémiques ne se vérifient pas chez tous les brightiques polyuriques. Von Noorden (50) a fait remarquer depuis longtemps que chez beaucoup de malades atteints de néphrite interstitielle le rein est très bien capable d'excréter une urine de concentration normale. En examinant l'urine de chaque miction, on voit qu'il en est pendant laquelle la concentration moléculaire de l'urine est normale. Von Noorden pense même que la polyurie n'est que la conséquence de la polydypsie. Il a vu que la restriction des boissons est très bien supportée par ces brightiques pendant des mois sans que leur état général en souffre. L'urine des brightiques est pauvre en molécules, non pas parce que le rein ne peut pas produire une haute concentration moléculaire, mais parce que le malade boit beaucoup. Restreint-on les boissons dans des limites raisonnables, l'urine diminue, le poids spécifique et la concentration moléculaire augmentent.

D'ailleurs, ainsi que le faisait récemment observer M. Widai, depuis que la cure de déchloration a rem-

placé chez les brightiques le régime lacté et l'ingestion abondante de boissons qu'on leur imposait autrefois, la polyurie claire, ou l'hydrurie, suivant le terme de M. Debove, est devenue chez eux beaucoup plus rare. Il apparaît donc que le phénomène de l'hydrurie, ne saurait servir de base à une classification des néphrites. Il conduit en effet à confondre sous la même dénomination deux catégories bien différentes de brightiques : les grands azotémiques, qui sont des hydruriques obligatoires, et les hypertendus, qui sont des hydruriques facultatifs, puisque l'hydrurie disparaît sous l'influence d'un régime approprié.

Chez les brightiques dont le coefficient d'élimination uréique est modérément augmenté, entre 0,1 et 0,2 par exemple, la chute de la concentration maxima, sans être importante et entraîner des conséquences cliniques comme chez les grands azotémiques, n'en est pas moins constante. En pratique, la concentration maxima est d'autant plus difficile à atteindre chez l'homme qu'elle est plus élevée. Quand elle est au voisinage de la normale, cette recherche est laborieuse, puisqu'elle exige souvent deux jours de régime carné presque exclusif, avec restriction des liquides de boisson suivi d'ingestion d'urée pure dans du lait; chez le sujet dont l'élimination uréique n'est pas parfaite, elle peut n'être pas inoffensive. Aussi ne l'avons-nous recherchée que deux fois chez des malades dont le coefficient d'Ambard était légèrement augmenté.

Chez un homme de 43 ans, dont le coefficient était de 0,11, nous avons trouvé comme concentration maxima

d'urée dans l'urine 39 gr. 7 par litre. Chez un jeune homme de 24 ans, dont le coefficient était de 0,15, la concentration maxima de l'urée n'a pas dépassé 36 gr. 2 par litre.

Chez le chien, qui fait souvent une néphrite spontanée, très voisine de la néphrite azotémique de l'homme, la recherche de la concentration maxima de l'urée dans l'urine est des plus faciles. Nous avons vu en effet que chez le chien mis au régime carné, et buvant à volonté, le taux de l'urée dans l'urine se fixe automatiquement à une concentration constante, qui est pour ce chien la concentration maxima. Nous rappelons que chez le chien normal, cette concentration maxima de l'urée dans l'urine est de 100 à 116 p. 100 et que le coefficient normal d'élimination uréique est de 0,031 à 0,034.

Nos recherches nous ont toujours montré qu'une concentration maxima inférieure à la normale s'accompagne constamment de l'élévation du coefficient. Il suffit au contraire de constater que la concentration maxima est normale pour conclure à coup sûr que l'élimination uréique est parfaite.

Chez un chien dont la concentration maxima après 12 jours de régime carné n'avait pas dépassé 88 grammes par litre, le coefficient d'Ambard était de 0,041. Chez un autre dont la concentration maxima était de 79 p. 100, le coefficient était de 0,047. Chez un troisième dont la concentration maxima était de 70 p. 100, le coefficient était de 0,049. Chez ces trois animaux, la lésion rénale était bien compensée; ils avaient, sauf une albuminurie légère, toutes les apparences de la santé. Les taux de l'urée du

sang étaient de 0 gr. 51, 0 gr. 65 et 0 gr. 63, chiffres normaux, l'urée du sang variant en général chez le chien de 0 gr. 30 à 0 gr. 75, suivant le régime.

Cette constatation de l'abaissement de la concentration maxima dès les premières étapes de l'imperméabilité rénale est un fait de grosse importance pour l'interprétation physio-pathologique de la néphrite azotémique.

A l'autopsie d'un azotémique pur, on constate le plus souvent les faits suivants :

Macroscopiquement le rein a conservé sa forme, mais il est atrophié. Souvent le poids de deux organes réunis n'atteint pas 180 ou même 170 grammes.

Histologiquement, on constate des zones où les tubes urinifères sont étouffés par la sclérose alternant avec des zones où ces tubes sont dilatés, comme dans les reins d'animaux polyuriques et sécrétant à basse concentration, étudiés par MM. Lamy et A. Mayer (51), mais où un examen souvent minutieux ne permet de découvrir aucune lésion cytologique. Sur des pièces cadavériques, recueillies plus de 24 heures après la mort, nous avons parfois noté l'intégrité de la bordure en brosse.

Outre cet aspect cellulaire qui ressemble au type histologique de cellules rénales normales sécrétant à faible concentration, on ne constate qu'une restriction, parfois considérable, dépassant les deux tiers du parenchyme rénal actif.

La restriction du parenchyme rénal constitue donc la caractéristique essentielle de la néphrite azotémique

pure. Cette néphrite est-elle donc seulement une restriction pathologique du parenchyme rénal, ou est-elle encore autre chose ?

Les très intéressantes expériences de Bradford (52) qui datent de quatorze ans, semblaient trancher la question. Cet auteur avait conclu que l'ablation d'une portion de parenchyme rénal ou d'un rein entier détermine toujours de la polyurie avec chute de la concentration urinaire. Si la résection est très large, portant sur un rein entier et une partie de l'autre rein, on observe une accentuation de la polyurie et de la chute de la concentration. Le taux de l'urée sanguine présente une élévation notable, et l'animal meurt en urémie.

Si cette deuxième proposition est en accord absolu avec les expressions d'Ambard et Papin et nos propres recherches, il n'en est pas de même de la première. L'ablation d'un rein chez un chien sain, faite sans hémorragie et surtout sans infection opératoire, n'a aucun effet sur la concentration urinaire, comme nous avons pu le constater après Ambard et Papin. Trois ou quatre jours après l'opération, la concentration uréique est revenue à son taux primitif. Si nos résultats diffèrent de ceux de Bradford, cela tient à ce que cet auteur n'a pas suffisamment cherché à se mettre à l'abri de l'infection opératoire, difficile à éviter chez le chien, et qui détermine très fréquemment l'apparition d'une néphrite sur le rein resté en place.

Donc chez le chien, une restriction du parenchyme rénal, même considérable puisqu'elle représente en poids la moitié de ce parenchyme, n'a sur la concentra-

tion de l'urée dans l'urine qu'une influence transitoire entièrement imputable à la narcose et au traumatisme opératoire.

Mais elle a pour conséquence immédiate une élévation du coefficient d'élimination uréique, comme il était facile de le prévoir.

L'expérience suivante va nous en fournir la preuve.

Elle porte sur un chien de 11 kilogrammes, d'apparence robuste, nourri pendant toute la durée de l'expérience de 40 grammes de viande par kilogrammes. Les concentrations urinaires dans les jours qui ont précédé l'opération ont été les suivantes :

DATE	VOLUME DES URINES	CONCENTRATION DE L'URÉE DANS L'URINE
—	—	—
2 novembre	215 cmc.	106 gr. 4 p. 1000
3 —	208 —	106 gr. 7 —
4 —	220 —	105 gr. 5 —
5 —	203 —	106 gr. 2 —

Le 11 novembre, nous avons déterminé chez l'animal le coefficient d'Ambard. L'urée du sang est de 0 gr. 50; le coefficient est de :

$$K = \frac{0,50}{\sqrt{222,4}} = \frac{0,50}{14,9} = 0,0336$$

Le coefficient pour chaque rein, en supposant les deux reins sensiblement égaux, ce qui est la règle chez le chien, est :

$$K = \frac{0,50}{\sqrt{111,2}} = \frac{0,50}{10,54} = 0,0474$$

Le 6 novembre, nous pratiquons la néphrectomie après anesthésie au chloralose. Le rein gauche enlevé pèse 47 grammes.

Après une chute momentanée, la concentration remonte rapidement à la normale :

DATE	VOLUME DES URINES	URÉE
7 novembre	280 cmc.	47 gr. 3 p. 100
8 —	410 —	69 gr. 6 —
10 —	250 —	97 gr. 1 —
11 —	220 —	106 gr. —

Depuis, la concentration maxima s'est tenue entre 106 et 106,7 pendant toute la durée de l'expérience.

Le 12 novembre, nous déterminons le coefficient. Nous trouvons :

$$K = \frac{0,54}{\sqrt{126,6}} = \frac{0,54}{11,25} = 0,048$$

C'est-à-dire à peu près rigoureusement le chiffre que le calcul nous avait fait prévoir.

Pendant les semaines suivantes, nous avons suivi, à l'aide du coefficient, les progrès de l'hypertrophie compensatrice.

Le 26 novembre, nous trouvons :

$$K = \frac{0,49}{12,31} = 0,0398$$

L'hypertrophie pendant les deux premières semaines

a donc été très rapide. D'après le calcul, elle a dû être d'environ 25 grammes de parenchyme rénal.

Le 9 décembre, nous trouvons :

$$K = \frac{0,56}{15,1} = 0,037$$

Le 23 décembre :

$$K = \frac{0,52}{14,5} = 0,0358$$

Le 6 janvier, deux mois après l'opération, on trouve :

$$K = \frac{0,58}{13,95} = 0,0351$$

Le calcul montre qu'à ce moment, l'animal a récupéré son poids de parenchyme rénal, à 10 p. 100 près environ. Le poids du rein enlevé étant de 47 grammes, le poids initial des deux reins devait être de 94 grammes, avec un coefficient de 0,0336, et celui du rein resté en place doit être pour une constante de 0,0351 de $\left(\frac{0,0336}{0,0351}\right)^2 \times 94 = 86$ gr. 13.

L'animal est alors sacrifié. Son rein pèse 85 gr. 2, c'est-à-dire presque rigoureusement le poids prévu par le calcul.

Si nous avons tenu à rapporter cette expérience, ce n'est pas à cause des données très précises qu'elle nous fournit pour l'étude des hypertrophies compensatrices, étude qui n'entre pas dans le cadre de ce travail. C'est parce qu'elle nous paraît démontrer les deux propositions suivantes :

1° Une restriction, même importante, allant jusqu'à moitié du parenchyme rénal, ne détermine pas de chute de la concentration maxima de l'urée dans l'urine. La concentration maxima n'est fonction que de la *qualité* du parenchyme rénal;

2° Une restriction du parenchyme rénal entraîne une élévation du coefficient d'élimination uréique. Cette élévation est proportionnelle à la racine carrée du poids de parenchyme rénal supprimé. Le coefficient est donc fonction de la *quantité* comme de la *qualité* du parenchyme rénal.

Or nous avons insisté sur ce fait que, dès les premiers stades de la néphrite qui diminue la perméabilité uréique chez l'homme comme chez le chien, on note une chute de la concentration maxima de l'urée dans l'urine. Chez le chien néphritique, nous avons noté avec des coefficients de 0,047 et de 0,049 des chutes de la concentration maxima à 79 et à 70 p. 1.000. Chez le chien néphrectomisé, avec un coefficient presque identique, 0,048, nous trouvons une concentration maxima normale à 106 p. 1.000.

Ce rapprochement nous paraît décisif. La lésion anatomique de la néphrite azotémique n'est pas une simple restriction quantitative du parenchyme rénal; il s'y ajoute une altération qualitative des cellules nobles du rein. Cette altération peut être l'aplatissement des cellules rénales figées dans cette attitude très basse, suivant les termes d'Ambard et qui demeurent incapables de concentrer les substances éliminées. Elle peut résider aussi en d'autres altérations que nos moyens

d'investigation actuels ne nous permettent pas de préciser.

En résumé, nos recherches sur la sécrétion de l'urée à l'état pathologique nous conduisent aux conclusions suivantes :

1° Réserve faite des affections qui, par trouble circulatoire, déterminent une restriction importante de la diurèse, les affections organiques qui n'altèrent pas le rein, ne modifient pas les lois de la sécrétion de l'urée établies chez l'individu normal ;

2° Toutes les formes de néphrite ne modifient pas les lois de la sécrétion de l'urée. Dans les néphrites avec rétention chlorurée, on observe des cas où la sécrétion de l'urée ne diffère en rien de celle d'un sujet normal. Ces faits confirment pleinement les cas publiés par M. Widal et ses élèves ;

3° Chez certains brightiques dont l'élimination des chlorures est troublée, et l'élimination de l'urée normale avec un régime déchloruré, il suffit d'administrer une quantité quotidienne de chlorures dépassant la dose-limite de tolérance pour constater une *augmentation* de la perméabilité rénale à l'urée ;

4° Chez de pareils malades soumis à un régime fixe en albuminoïdes, l'excrétion quotidienne de l'urée est capricieuse et irrégulière quand la teneur des aliments en chlorures est variable. Elle est au contraire remarquablement fixe quand la quantité des chlorures alimentaires est fixe et inférieure à la dose-limite de tolérance ;

5° Le mécanisme qui régit l'élimination de l'urée chez les brightiques dont la perméabilité rénale aux déchets

azotés est diminuée, a été formulée par MM. Widal et Javal en 1904;

6° Chez les azotémiques à régime fixe, dont l'azotémie atteint ou dépasse 0 gr. 75, la recherche du taux de l'urée dans le sérum et la recherche du coefficient d'Ambard donne des résultats parallèles. En pratique, on peut donc, chez ces malades, se contenter d'effectuer simplement le dosage de l'urée du sérum;

7° Dans les azotémies faibles, la recherche du coefficient d'excrétion uréique peut rendre de précieux services. Elle peut permettre de déceler l'imperméabilité rénale, alors que le taux de l'urée du sérum est encore dans les limites normales;

8° En même temps que l'azotémie et le coefficient d'excrétion uréique s'élèvent chez les brightiques, on constate une chute de la concentration maxima de l'urée dans l'urine;

9° Chez les grands azotémiques, la concentration maxima peut tomber au-dessous de 10 grammes d'urée par litre. Cet abaissement de la concentration explique les faibles variations des excrétions uréiques horaires chez les grands azotémiques.

10° Dès les premières étapes de l'imperméabilité rénale à l'urée, la concentration maxima de l'urine est diminuée. Dans la néphrite de l'homme comme dans celle du chien, dès que le coefficient d'Ambard s'élève, la concentration maxima s'abaisse.

11° Une restriction opératoire importante, allant jusqu'à la moitié, du parenchyme rénal, ne détermine pas chez le chien sain, de chute de la concentration

maxima. La concentration maxima n'est donc fonction que de la *qualité* du parenchyme rénal ;

12° Une restriction de parenchyme rénal entraîne une élévation du coefficient d'élimination uréique. Cette élévation est proportionnelle à la racine carrée du poids de parenchyme supprimé. Le coefficient est donc fonction de la *quantité* comme de la qualité du parenchyme rénal.

13° La néphrite azotémique, où dès les premières périodes, la concentration maxima baisse, est donc nécessairement autre chose qu'une simple restriction du parenchyme rénal. Il est nécessaire de faire intervenir des lésions cellulaires que nos moyens actuels d'investigation histologique ne nous permettent pas de préciser définitivement.

CHAPITRE V

La rétention de l'urée dans l'organisme.

Le dosage de l'urée dans le sérum sanguin ne nous renseigne pas seulement sur le degré de perméabilité rénale à l'urée. Il est encore susceptible de nous fournir des indications précises sur la rétention de l'urée dans l'organisme tout entier.

Les observations qui, à la suite de Bostock et Christison, ont recherché l'urée dans le sang, Simon (53), Marchand (54) et surtout Rees (55) avaient signalé et dosé des quantités notables d'urée dans les épanchements liés à certains cas du mal de Bright. Plus récemment, Strauss, M. Achard et ses élèves ont rapporté des faits de même ordre. Ce sont les travaux de Widal et de son école qui ont apporté sur la question des documents précis.

En 1904, MM. Widal et Froin (56) publiant neuf observations d'urémie dont trois mortelles, montrèrent que chez les azotémiques, le taux de l'urée trouvé dans le liquide céphalo-rachidien s'élève en même temps que s'élève le taux d'urée du sang. Ils ont noté la concor-

dance des chiffres d'urée trouvés dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum sanguin, le chiffre trouvé dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum sanguin, le chiffre trouvé dans le liquide céphalo-rachidien dépassant généralement dans une faible proportion le taux du sérum. Les constatations de Widal et Froin ont été confirmées par de nombreux auteurs. Elles ont été étendues par Javal et ses collaborateurs (57 et 58) à divers exsudats et transsudats de l'organisme, liquide d'œdème, d'ascite, liquide pleural. Des constatations analogues ont été faites pour le liquide péricardique. Nous avons eu maintes fois l'occasion de vérifier ces concordances sur des liquides prélevés soit pendant la vie, soit au cours d'autopsies pratiquées dans des conditions qui permettaient d'éliminer l'influence d'altérations cadavériques. Nous en rapportons les exemples suivants, où nous avons dosé, sous le nom de plasma interstitiel, le liquide exsudé des masses musculaires séchées et serrées entre des compresses et abandonnées ensuite quelques heures à la glacière. Dans ces conditions, le plasma interstitiel (qui, comme l'ont montré Jamen et Fischer (59) constitue la majeure partie de l'eau des muscles) se sépare du tissu musculaire.

	I	II	III
Sérum sanguin.....	3,19	4,40	3,28
Liquide céphalo-rachidien...	3,38	4,77	
Liquide péricardique.....	3,26		3,40
Plasma interstitiel.....	3,23	4,46	3,36
Humeur aqueuse.....	3,38	4,80	

On voit donc que dans les diverses humeurs de l'or-

ganisme, sérum sanguin, liquide céphalo-rachidien, humeur aqueuse, plasmas interstitiels, exsudats et transsudats, l'urée diffuse à un taux très sensiblement uniforme et les légères différences que nous avons notées, peuvent tenir à la proportion différente que renferment ces diverses humeurs de substances à l'état colloïdal.

Mais l'urée ne diffuse pas seulement dans les humeurs. Elle pénètre encore dans les organes et les tissus. L'urée possède en effet, comme un certain nombre de corps, comme la plupart des amines et des amides, comme les alcools mono-atomiques, l'éther, certains sels d'ammoniaque, d'éthylamine et de triméthylamine, la propriété de traverser les membranes cellulaires de l'organisme, qui sont perméables pour ces substances, et en toutes proportions. C'est là un fait qui a été bien mis en évidence par les travaux d'Hamburger (60), de Gryns (61), de Hédin (62).

Hédin a soigneusement étudié la question de savoir dans quelle proportion ces diverses substances pénètrent les cellules, et en particulier, les globules rouges en suspension dans le sang. Il reconnut que certaines substances, comme l'érythrite et la glycérine, se localisent principalement dans le sérum; d'autres, comme l'alcool et surtout l'éther, ont beaucoup plus d'affinité pour les globules, qui en prennent la grande majorité. Enfin, les amines et les amides ont une tendance au partage uniforme. Pour l'urée, la proportion, ou comme dit Ehrlich, le coefficient de partage est de 100 dans les globules pour 107 à 112 dans le plasma, c'est-à-dire que chez l'homme normal, dans le sang duquel globules et plasma

occupent un volume sensiblement égal, le sang total contiendra environ 4 ou 5 p. 100 d'urée de moins que le plasma. Ce sont des différences de cet ordre que nous ont montrées les analyses comparatives de plasma et de sang total que nous avons rapportées avec MM. Widal et Laudat (64).

Cette grande diffusibilité de l'urée, cette perméabilité des membranes cellulaires en toutes proportions à cette substance fait qu'elle n'existe pas au point de vue de l'équilibre osmotique de l'organisme. La rétention dans l'organisme de quantités même considérables d'urée, ne perturbe pas cet équilibre osmotique. C'est pourquoi, comme M. Widal l'a affirmé au nom de la clinique, la rétention de l'urée ne peut pas déterminer d'œdème.

Les analyses de la teneur en urée des différents viscères rapportées par Quinquaud (65) montrent que le partage de l'urée tend à se faire suivant le mode uniforme entre les humeurs et les cellules des différents viscères. Seule, avec le rein, la rate semble contenir plus d'urée que les humeurs. Ce fait tend à rapprocher des modifications sanguines des azotémiques sur lesquels nous insisterons dans la partie clinique de ce travail.

Le tissu musculaire contient presque autant d'urée que les humeurs. Ce fait est à rapprocher des expériences de Heilner (67) qui s'est attaché à expliquer ce singulier phénomène que l'injection d'urée en assez grande abondance s'accompagne chez l'animal d'une élimination d'urée supérieure à la quantité d'urée injectée ajoutée à l'urée provenant de l'alimentation. L'urée en concentration anormale dans l'organisme manifeste sa

toxicité par une désintégration des matériaux albuminoïdes; et comme on le sait, depuis les classiques observations de Miescher sur les saumons du Rhin, le tissu musculaire est de tous les matériaux albuminoïdes de l'économie, celui dont la désintégration est la plus rapide. Nous rapprocherons encore de ces faits les constatations cliniques de MM. Widal et Javal qui ont signalé chez les grands azotémiques aux périodes terminales une fonte rapide des masses musculaires.

La substance cérébrale a pour l'urée une affinité moindre que les humeurs. Ce fait s'explique en partie par la richesse en lipoides de cette substance (il y a 15,2 p. 100 de lipoides dans la substance blanche). L'urée est considérablement moins soluble dans les lipoides et les huiles que dans l'eau. Or, quand l'urée aborde la substance nerveuse, elle est en solution dans le milieu aqueux intérieur de l'organisme. Les lipoides du cerveau ne fixeront donc proportion de l'urée qu'une faible contenue dans les humeurs. Or les expériences de H. Meyer et de son assistant Baum, confirmées par Overton (63), ont montré que l'action narcotique des diverses substances est liée à leur coefficient de partage entre les lipoides et l'eau. Plus le coefficient de partage est élevé, plus l'anesthésie est facile. L'urée ayant un coefficient de partage faible, son pouvoir anesthésique est faible, et il faut une dose considérable d'urée pour produire la narcose. Cette action narcotique de l'urée à haute dose est à rapprocher de la torpeur progressive, aboutissant au coma, que M. Widal a signalée chez les grands azotémiques.

En résumé, l'urée diffuse à un taux à peu près uniforme dans les diverses humeurs de l'organisme. Elle pénètre dans tous les tissus, sauf le tissu osseux et le tissu adipeux, dans une proportion assez voisine de celle des humeurs, généralement un peu inférieure. En multipliant par les $\frac{2}{3}$ ou les $\frac{3}{4}$ du poids du corps, suivant que le sujet est plus ou moins gras, plus ou moins infiltré d'œdèmes le chiffre d'urée trouvé dans un litre de sérum, on peut évaluer assez approximativement la quantité d'urée retenue dans l'organisme.

Les deux faits suivants, l'un clinique, l'autre expérimental, en fournissent la démonstration.

Le fait clinique concerne un homme de 51 ans, obèse et pesant 90 kilogrammes, néphrectomisé autrefois du côté gauche, entré à l'hôpital Necker pour anurie calculieuse datant de six jours, dont l'observation nous a été communiquée par MM. Heitz-Boyer et Ambard qui en publieront l'histoire détaillée.

Au moment de son entrée, le malade qui ne présentait pas d'autre symptôme que de l'inappétence, un peu d'abattement et de dyspnée d'effort, avait dans son sérum sanguin 4 gr. 20 d'urée par litre. Un cathétérisme des uretères immédiatement pratiqué permit de mobiliser le calcul obturateur et la diurèse se rétablit immédiatement. Au bout de quelques minutes, le malade accuse une soif intense et boit abondamment.

Pendant les 24 heures suivantes, le malade élimina 163 grammes d'urée, dans 9 litres et demi d'urine. Cependant l'urée du sang était tombée de 4 gr. 20 à 1 gramme.

Si nous évaluons à 13 grammes la quantité d'urée formée dans l'organisme pendant ces 24 heures, nous voyons que tandis que l'urée par litre de sérum diminuait de 3 gr. 20, le malade se débarrassait de 150 grammes d'urée retenus dans son organisme, soit 48 fois 3 gr. 20. Le poids du malade étant de 90 kilogrammes, 48 représente très approximativement les $\frac{4}{7}$ de ce poids.

Chez un chien néphrectomisé du côté droit quatre mois auparavant et pesant 15 kilogrammes, nous avons, sous anesthésie locale, lié l'uretère gauche. Pendant 2 jours, l'animal supporta bien cette ligature et mangea comme à l'ordinaire. Le troisième jour, il présenta de l'inappétence, de l'abattement et une forte dyspnée. Le sérum sanguin contenait 3 gr. 59 d'urée par litre.

Nous levons la ligature et nous mettons à la disposition de l'animal de l'eau légèrement salée (1 gr. 50 de sel par litre). Immédiatement, la diurèse se rétablit. En 12 heures, l'animal qui a bu abondamment, a éliminé 1.100 centimètres cubes d'urine, contenant 43 gr. 5 d'urée. Pendant ces 12 heures, l'urée du sérum est tombée à 0 gr. 51. La diminution est donc de 3 gr. 08 par litre de sérum. Si nous évaluons à 10 grammes la quantité d'urée formée dans l'organisme durant ces 12 heures, nous voyons que l'animal s'est débarrassé de 33 gr. 5 d'urée retenus dans son organisme, soit 10,9 fois 3 gr. 08. Le poids de l'animal étant de 15 kilogrammes, 10,9 représente un peu moins des $\frac{3}{4}$ de ce poids.

On voit donc les quantités considérables d'urée que retient l'organisme des azotémiques, dans le sérum des-

quels l'urée peut atteindre et dépasser le taux de 5 grammes par litre. La quantité d'urée accumulée peut dépasser les 3 grammes par kilogramme du corps qui, d'après les expériences de Gréhant et Quinquaud, que nous avons reproduites, constituent la dose toxique pour l'animal (chien et lapin) en injection intra-veineuse.

Sans vouloir faire jouer à la rétention de l'urée un rôle exclusif dans la genèse des accidents observés chez les grands azotémiques, nous ne croyons cependant pas possible de lui attribuer la seule valeur d'un témoin.

A l'appui de cette façon de voir, nous invoquerons encore les faits suivants :

1° Chez les azotémiques, comme l'ont montré MM. Widal et Ronchèse (66), la rétention azotée porte sur l'urée d'une façon tout à fait prépondérante. Ces auteurs ont montré que le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total non albuminoïdique du sérum oscille autour de 80 p. 100 chez les brightiques qui ne font pas de rétention azotée, comme chez les sujets normaux. Chez les brightiques azotémiques, ce rapport s'élève au contraire dans des proportions considérables; il peut atteindre jusqu'à 96 p. 100.

Si l'on fait l'analyse de quelques autres substances azotées retenues, on voit que leur rétention est très loin de s'élever proportionnellement à celle de l'urée. Ainsi l'azote de l'acide urique, de la créatine est seulement doublé dans le sang des azotémiques, alors que l'azote de l'urée y est plus que décuplé. L'ammoniaque subit des variations plus minimales encore. Des constatations semblables ont été faites par von Jacksch, Strauss,

von Noorden. Parmi les substances azotées non albuminoïdiques, il semble donc qu'il n'y a pas à chercher en dehors de l'urée l'agent toxique.

2° Quelle que soit la cause de la rétention azotée, néphrite chronique à la période ultime, néphrite aiguë, anurie au cours d'états infectieux comme l'ictère grave, anurie calculeuse ou par compression urétérale, les chiffres extrêmes d'urée qui ont été signalés, oscillent autour des mêmes chiffres, 5 ou 6 grammes par litre de sérum. Chez les grandes azotémiques, nous avons trouvé comme chiffre maximum quelques heures avant la mort 5 gr. 69 et 5 gr. 72, M. Javal a noté 6 gr. 05 et 6 gr. 32, M. Achard (68) 6 gr. 40 et 6 gr. 84. Dans un cas d'intoxication hydrargyrique ayant déterminé une néphrite aiguë avec anurie de neuf jours, nous avons trouvé deux heures avant la mort 5 gr. 29. Von Jacksch a signalé 5 gr. 85, dans un cas analogue, et tout récemment, M. Faure Beaulieu (69) dans un cas d'anurie mercurielle ayant duré 19 jours notait 6 gr. 48 le jour de la mort. Dans un cas d'ictère grave infectieux avec anurie MM. Widal et Abrami (70) ont trouvé 5 gr. 09. Dans deux cas d'anurie calculeuse, nous avons noté 5 gr. 33 et 5 gr. 84; Pivovarov a noté 6 grammes dans un cas semblable. Dans un cas d'anurie par cancer de l'utérus, Debove, Dreyfuss et Yvon (71) ont noté quelques jours avant la mort 4 gr. 44. Nous avons, dans un cas analogue, dosé 5 gr. 01 la veille de la mort.

Quelle que soit la cause de la rétention azotée, on voit donc la concordance des chiffres extrêmes d'urée constatés. Il semble donc qu'arrivée à un certain taux, la

rétenition d'urée ne soit plus compatible avec la vie. L'organisme ne saurait tolérer longtemps plus de 5 grammes d'urée par litre de sérum.

3^e Expérimentalement, en injectant sous la peau d'animaux $1/100^e$ à $1/200^e$ de leur poids d'urée pure, Gréhan et Quinquaud ont montré qu'on détermine la mort de l'animal au milieu de phénomènes toxiques. Chez trois animaux, sous la peau desquels ils avaient injecté respectivement $1/100^e$, $1/121^e$ et $1/150^e$ du poids du corps, ils ont dosé dans le sang, tout de suite après la mort, 6 gr. 61, 6 gr. 52 et 6 gr. 23 d'urée.

Nous avons repris ces expériences en injectant sous la peau d'animaux, lapins et chiens, 6 grammes par kilogramme, soit $1/166^e$ de leur poids d'urée pure, en solution à 50 p. 100 dans de l'eau. On note les phénomènes suivants : dans les premières minutes, l'animal semble anxieux, il a une soif intense. Au bout d'un quart d'heure à une heure, on le voit tomber sur le flanc, quelquefois il a un peu de diarrhée. Dans les heures suivantes, les mouvements respiratoires diminuent d'amplitude et augmentent de fréquence. La dyspnée devient extrême. Puis on voit apparaître dans les muscles des soubresauts, des secousses convulsives ; souvent les convulsions se généralisent, et on peut voir survenir de véritables attaques de tétanos. Chez le chien, on observe souvent du délire. Enfin, l'animal meurt, quatre à douze heures après l'injection.

Immédiatement après la mort, nous recueillons du sang, soit dans le cœur, soit dans la veine-cave. L'analyse du sérum nous a donné les chiffres suivants :

Chez deux lapins, nous avons trouvé 5 gr. 77 et 6 gr. 01. Chez trois chiens 5 gr. 63, 5 gr. 92 et 6 gr. 25. Ces chiffres, du même ordre que ceux notés par Gréhant et Quinquaud, concordent rigoureusement avec les chiffres extrêmes constatés chez l'homme.

Pour obtenir ces résultats, et éviter les effets diurétiques de l'injection d'urée chez l'animal sain, il importe de mettre au préalable l'animal en expérience à un régime aussi peu chloruré que possible. L'urée, en effet, n'est vraiment diurétique qu'en présence de chlorure de sodium, comme l'ont noté divers auteurs. Le fait nous a paru particulièrement frappant chez le chien. Aussi, quand nous avons expérimenté sur cet animal, après l'avoir laissé pendant quelque temps au régime carné exclusif, pour vérifier par l'étude de sa concentration maxima de l'urée l'intégrité de son parenchyme rénal, l'avons-nous, pendant les deux ou trois jours qui précédaient l'expérience, nourri de soupe déchlorurée; soumis à ce régime, comme l'ont bien vu Ambard et Papin, le chien boit et urine abondamment, réalisant ainsi une véritable cure de diurèse et de déchloruration.

Deux chiens témoins ont été au contraire maintenus jusqu'au jour de l'expérience au régime carné exclusif, auquel nous ajoutions trois grammes de chlorure de sodium par jour. Avant l'injection d'urée en solution dans l'eau distillée, faite aux mêmes doses que dans les expériences précédentes, nous avons injecté à l'un de ces chiens 50 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 100 de chlorure de sodium. Après l'injection d'urée, nous avons mis à la portée des animaux de l'eau salée à 3 p. 100. Chez les deux chiens, une diurèse formidable est apparue, ils ont bu abondamment, et au bout de 3 jours, ils semblaient rétablis, quoique notablement amaigris. Le premier chien s'est rétabli définitivement; le deuxième a été trouvé mort 13 jours après l'expé-

rience, sans que nous ayons pu préciser la cause de son décès.

Ces diverses constatations, les affinités que, au début de ce chapitre, nous avons reconnues à l'urée, rapprochées de certains symptômes cliniquement observés, nous paraissent justifier les conclusions suivantes : sans nier le rôle encore obscur que peuvent jouer au cours de l'azotémie certains déchets, comme les polypeptides, nous estimons qu'il est insuffisamment justifié de refuser à l'urée retenue en excès une part dans la genèse de certains accidents observés chez les azotémiques et dans le déterminisme de leur mort.

Les conclusions de ce chapitre sont donc les suivantes :

1° Le dosage de l'urée dans le sérum peut permettre d'évaluer approximativement la quantité d'urée retenue dans l'organisme ;

2° L'urée en effet diffuse à un taux à peu près uniforme dans les diverses humeurs de l'organisme ;

3° L'urée possède la propriété de traverser les membranes et les parois cellulaires de l'organisme qui sont perméables à l'urée en toutes proportions. C'est pourquoi la rétention de l'urée ne trouble pas l'équilibre osmotique de l'organisme et ne donne pas lieu à la formation d'œdèmes ;

4° Sauf dans le tissu osseux et le tissu adipeux, l'urée a tendance au partage uniforme entre les humeurs et les tissus. On trouve généralement un peu moins d'urée dans les tissus ;

5° L'urée a une affinité plus marquée pour la rate que pour les autres organes. Elle désintègre les corps albuminoïdes et surtout le tissu musculaire. A forte dose, elle est narcotique. Ces faits sont à rapprocher des troubles hématiques, de la fonte musculaire, de la torpeur progressive allant jusqu'au coma observés chez les grands azotémiques.

6° En multipliant par les $\frac{2}{3}$ ou les $\frac{3}{4}$ du poids du corps le chiffre d'urée trouvé dans un litre de sérum, on peut évaluer assez approximativement la quantité d'urée retenue dans l'organisme. C'est ce que vérifient les faits cliniques et expérimentaux.

7° La quantité d'urée retenue dans l'organisme des grands azotémiques est donc considérable. Elle atteint et surpasse la dose de 3 grammes par kilogramme du corps considéré comme toxique et mortelle par Gréhant et Quinquaud.

8° Chez les azotémiques, comme l'ont montré MM. Vidal et Ronchèse, la rétention azotée porte sur l'urée d'une façon tout à fait prépondérante. Parmi les substances azotées non albuminoïdiques, il ne semble pas qu'il y ait à chercher en dehors de l'urée l'agent toxique;

9° Quelle que soit la cause de la rétention azotée, néphrite ou obstruction urétérale, on note la concordance autour de 5 et 6 grammes, des chiffres d'urées constatés; l'organisme ne saurait tolérer longtemps plus de 5 grammes d'urée par litre de sérum;

10° Expérimentalement, on retrouve ces mêmes chiffres chez des animaux, lapins et chiens, tués par injection sous-cutanée de $\frac{1}{160}$ de leur poids d'urée;

11° Ces constatations nous amènent à conclure que sans nier le rôle joué par certains déchets, nous estimons insuffisamment justifié de refuser à l'urée retenue en excès une part dans la genèse de certains accidents observés chez les azotémiques et dans le déterminisme de leur mort.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE DE L'AZOTÉMIE

INTRODUCTION

Les symptômes traduisant cliniquement la rétention dans l'organisme de l'urée et des déchets azotés ont été longtemps perdus dans le tableau classique de l'urémie. Après les constatations de Bostock et Christison, après surtout le travail de Wilson, les cliniciens eurent tendance à rapporter à la présence de l'urée dans le sang tous les accidents de rétention observés au cours du mal de Bright. Plus tard, quant à la suite des recherches de Bouchard, on fut conduit à dénier à l'urée toute action nocive, le terme d'urémie perdit sa signification première, et les manifestations cliniques du mal de Bright cessèrent d'être rapportées à la rétention azotée.

Depuis 1903, M. Widal et ses élèves se sont attachés à montrer que les accidents en rapport avec un défaut d'excrétion uréique ont une existence incontestable, et

qu'ils diffèrent essentiellement par leurs caractères et leur évolution des accidents dus à la rétention chlorurée.

La cure de déchloruration proposée par MM. Widal et Javal est le meilleur moyen de faire le départ des symptômes qui ressortissent à l'une ou l'autre de ces deux rétentions.

Ce régime permet d'éliminer les accidents imputables à la rétention des chlorures qui peuvent survenir chez des individus dont les téguments ne laissent pas apercevoir la moindre trace d'œdème. Il faut tenir compte en effet de ces œdèmes infiltrant profondément les organes, qui peuvent prêter à l'éclosion de toute une série d'accidents respiratoires, gastro-intestinaux, nerveux, dont l'ensemble constitue ce que MM. Widal et Javal ont appelé la chlorurémie viscérale. Il faut tenir compte aussi de la rétention chlorurée sèche, qui ressort des premières observations de MM. Widal et Lemierre, et dont MM. Ambard et Beaujard (71) ont montré l'importance en clinique. La chlorurémie viscérale et la rétention sèche peuvent intervenir dans la symptomatologie des formes azotémiques les plus pures en apparence. C'est à elles que ressortissent en particulier la plupart des accidents « d'urémie respiratoire », de ces accidents de « bronchite albuminurique », de ces congestions œdémateuses passives, de ces œdèmes pulmonaires aigus, de ces dyspnées *sine materiæ*, si fréquents au cours du mal de Bright. L'aggravation de ces symptômes respiratoires sous l'influence des régimes chlorurés, l'action puissante et rapide de la cure de déchloruration montrent

bien que ce ne sont que des manifestations thoraciques de la rétention chlorurée.

Il n'en est plus de même de certains symptômes qui peuvent éclater en dehors de toute rétention chlorurée, ou chez des malades soumis au régime déchloruré le plus strict. Ces symptômes doivent, chez un malade atteint de néphrite, faire immédiatement songer à l'azotémie, sans qu'il y ait entre l'apparition de ces symptômes et le degré de la rétention uréique aucun rapport obligé.

Nous consacrerons la première partie de cette étude clinique à l'analyse de ces symptômes révélateurs de l'azotémie, comme les a appelés M. Widal, que nous avons pu étudier chez 124 malades.

Nous étudierons dans une deuxième partie les caractères qu'affectent chez les azotémiques certains symptômes dont l'étude s'impose chez tout brightique : recherche de l'albuminurie, de la tension artérielle, du mode d'élimination des chlorures. Nous y joindrons l'étude de l'élimination du bleu de méthylène.

Nous envisagerons ensuite quelques-unes des complications les plus fréquentes au cours de l'azotémie.

Nous insisterons enfin sur le pronostic et les indications thérapeutiques que comporte le diagnostic de l'azotémie.

CHAPITRE PREMIER

Les symptômes révélateurs de l'azotémie.

Dès leurs premiers travaux, MM. Widal et Javal ont étudié comme ressortissant à l'azotémie la torpeur progressive, pouvant aboutir au coma complet, et l'inappétence qui devient souvent un dégoût alimentaire presque invincible. Avec MM. Widal et Morax (73), nous avons indiqué les rapports entre la rétinite brightique et l'azotémie. Plus récemment, nous avons avec M. Widal (74) montré que le prurit survenant chez certains brightiques devait faire penser à l'azotémie. Enfin, nous rattacherons à ces symptômes révélateurs la pâleur et les hémorragies, traduction clinique d'altérations sanguines constantes chez les grands azotémiques.

La torpeur est fréquente chez les azotémiques. « C'est, dit M. Widal, une véritable narcose qui va du simple abattement avec prostration jusqu'à la somolence et au coma complet ». Cette torpeur rend souvent très laborieux l'examen clinique des azotémiques. Le malade comprend les questions qu'on lui pose, mais il n'y répond qu'à regret, souvent par monosyllabes, par signes. Tout

effort de mémoire lui est manifestement pénible. Même aux périodes terminales, alors que le malade semble dans le coma complet, il est souvent possible, par des sollicitations pressantes, d'éveiller son attention et d'obtenir un mot ou un signe d'intelligence.

Dès les premiers stades de l'azotémie, la torpeur se manifeste souvent à l'état larvé. Le malade perd son entrain, son activité. Il n'a plus le même cœur au travail, le lever au matin devient pénible. Le malade se sent devenir « fainéant ». Il n'a plus de plaisir à la lecture de son journal. Souvent dans la journée, il a des absences, de courtes somnolences, compensées parfois par un peu d'insomnie nocturne. Ces troubles ne sont généralement pas assez accusés pour amener le malade à consulter. Ce n'est guère que chez les jeunes sujets en cours d'études que les parents s'inquiètent de cet affaiblissement de puissance intellectuelle. Néanmoins, chez la plupart des malades, cette diminution notable de l'activité, du plaisir au travail, est, parmi les symptômes, le premier en date que l'interrogatoire permet de reconstituer.

L'inappétence est également un symptôme fréquent et précoce au cours de l'azotémie. Tantôt elle est absolue et le malade éprouve une sensation d'écœurement dès qu'on lui parle de nourriture. Tantôt elle est élective et dans ce cas, les deux aliments qui provoquent le plus de répugnance sont généralement la viande et le bouillon. Tantôt enfin elle paraît absente si on s'en tient à l'interrogatoire. Le malade se déclare en appétit, prêt à manger si on le lui permettait, Parfois alors, si on

cherche à lui faire préciser les mets dont il aurait envie, il rejette l'un après l'autre tous ceux qu'on lui propose. D'autres fois, il en accepte quelques-uns, ou même les accepte tous. Mais dès les premières bouchées, la faim s'évanouit, le dégoût apparaît et le malade qui se déclarait en appétit féroce, mis en présence du mets qui le tentait le plus, ne parvient pas à l'achever.

Parfois l'inappétence existe seule, sans troubles gastro-intestinaux objectifs, mais souvent aussi, elle s'accompagne d'autres manifestations digestives. Parfois ce sont des vomissements aqueux, répétés, incessants, survenant à la moindre tentative d'alimentation. Parfois ce sont des stomatites ulcéreuses avec sialorrhée et hémorragies gingivales, comme nous en avons observé deux cas; d'autres fois, des phénomènes d'entérites, avec ulcérations intestinales et selles sanglantes comme chez un malade de MM. Vidal et Faure-Beaulieu. « Ces symptômes digestifs, dit M. Vidal, sont parmi les plus fréquents de l'azotémie; l'inappétence, les vomissements observés chez ces malades représentent une révolte réflexe, contre toute alimentation, dans un organisme dont les humeurs sont surchargées d'azote ». Notons que dans les vomissements comme dans la salive et les liquides diarrhéiques, nous avons toujours observé des taux d'urée très voisins de ceux que contenaient les humeurs.

Chez ces azotémiques aux périodes terminales, qui ne mangent pas, qui rendent de l'urée par leurs émonctoires, on constate dans les jours qui précèdent la mort une augmentation notable du taux d'urée du sérum. C'est ainsi que chez un malade, le taux d'urée a passé en

quatre jours de 3 gr. 56 à 5 gr. 01. Chez une femme, il est monté en cinq jours de 3 gr. 37 à 5 gr. 11, deux heures avant la mort. Cet excès d'urée, comme l'ont montré MM. Widal et Javal, ne peut provenir que de la désintégration des albuminoïdes et surtout du tissu musculaire. On assiste ainsi, dans la période terminale, à une véritable cachexie, caractérisée par une fonte des masses musculaires facilement appréciable à la palpation et un amaigrissement assez rapide pour produire, en dehors de toute déshydratation une perte de quelques kilogrammes en quelques jours. Fréquemment à cette période terminale, on observe des soubresauts tendineux et des secousses musculaires, tantôt localisées au niveau des doigts, des bras, des muscles, de la face, tantôt généralisées, véritables attaques épileptiformes.

Nous avons, il y a près de deux ans, montré avec MM. Widal et Morax les rapports qui unissent la rétinite dite albuminurique et l'azotémie. Depuis longtemps, l'apparition de cette rétinite chez les sujets atteints de mal de Bright était envisagée comme d'un très mauvais pronostic, et les ophtalmologistes avaient coutume de dire qu'elle faisait prévoir la mort à assez brève échéance. Nous avons pu donner l'explication de ce phénomène si bien observé, en montrant la constance de la rétention azotée chez les 17 malades atteints de rétinite brightique que nous avons pu étudier à cette époque. Nous insistions sur l'importance qu'il y avait à posséder un symptôme clinique aussi flagrant que la rétinite pour orienter d'une façon précoce le diagnostic vers la néphrite azo-

témique. « Enfin, ajoutons-nous, la notion de la nature azotémique de la rétinite brightique pourra peut-être dans certains cas aider à établir ou à parfaire un diagnostic ophtalmologique hésitant. En présence de lésions rétiniennes difficiles à caractériser telles qu'on en observe parfois au début des rétinites brightiques, ou chez des diabétiques albuminuriques ou encore chez certains artério-scléreux, la constatation dans le sérum sanguin d'une rétention azotée pourra établir la véritable nature de la lésion et fixera du même coup son pronostic ».

Les 66 cas de rétinite brightique que nous avons pu actuellement observer, n'ont fait que confirmer nos constatations premières. L'analyse du sérum pratiquée chez ces 66 malades nous a toujours montré une rétention azotée plus ou moins prononcée.

Chez 21 de nos malades, la rétinite a été le symptôme révélateur non seulement de l'azotémie, mais aussi de la néphrite. Le trouble visuel a été le premier symptôme assez marqué pour décider le malade à consulter l'ophtalmologiste ou le médecin.

Dans 14 de ces cas, le premier dosage a montré une petite azotémie, entre 0 gr. 57 et 0 gr. 96. Nous avons pu suivre 10 de ces malades. Chez tous, nous avons vu l'azotémie s'accuser, soit progressivement, soit avec des alternatives d'aggravation et de rémission. Ces 10 malades sont morts, après une survie moyennée d'environ dix mois. La plus courte survie a été de 5 mois, la plus longue de 22 mois.

Nous rapporterons de cette catégorie les deux exemples suivants :

Mme M... D..., âgée de 48 ans, vient consulter à l'hôpital Lariboisière, le 29 septembre 1908, pour qu'on lui choisisse des lunettes.

Depuis une dizaine de jours, elle a constaté un trouble visuel qui l'empêche de se livrer à des travaux de couture. Sa santé générale est bonne. Elle se plaint simplement d'un peu d'oppression. Elle a constaté souvent depuis quelques mois de l'enflure des jambes, mais elle l'attribue à des varices internes. A part ces quelques malaises, elle n'a jamais été malade.

L'examen ophtalmoscopique révèle une rétinite bilatérale, hémorragique et exsudative. Les urines contiennent environ 50 centigrammes d'albumine. Le cœur présente un bruit de galop net. La tension artérielle est de 22 au Potain. Le sérum sanguin contient 0 gr. 92 d'urée par litre.

Quatre mois après, la malade entrain pour sa néphrite à l'hôpital Rothschild, dans le service de M. Kahn. L'analyse du sérum pratiquée par M. Javal révélait 2 gr. 23 d'urée par litre. Depuis cette époque, la malade fut suivie par M. Javal, qui en a publié l'observation (75). L'urée du sérum oscilla entre 2 gr. 15 et 3 gr. 10. Les symptômes cliniques furent surtout des troubles respiratoires et de l'inappétence. La malade mourut après 24 heures de délire, le 30 mai, 8 mois après que notre premier examen avait révélé sa néphrite et son azotémie.

W..., Jean, 53 ans, employé aux douanes, vient consulter à Lariboisière le 15 janvier 1909. Depuis deux ans, il a de la polyurie et de la pollakiurie nocturne. Depuis quelques mois, il a des mouches volantes devant les yeux et des bourdonnements d'oreille. Il a eu aussi des crampes dans les mollets et le phénomène du doigt mort. Il y a une quinzaine de jours, il s'est senti fatigué et inappétent. Actuellement, il se sent mieux, mais sa vue a baissé et il est très gêné dans son travail d'écritures. Il n'a jamais eu d'œdème.

L'examen ophtalmoscopique montre une rétinite albumi-

nurique bilatérale. Les urines contiennent des traces notables, d'albumine. La tension artérielle au Potain est de 24. On ne note pas de bruit de galop.

L'analyse du sérum montre 0 gr. 96 d'urée par litre.

Sous l'influence du régime hypôazoté, l'état général et l'état local du malade s'améliorent.

Le 4 février, l'urée du sérum est à 0 gr. 51. Le 11 février, il n'y a plus que 0 gr. 45 d'urée par litre. Cependant les lésions rétinienne ont rétrocedé. Dans l'œil gauche, on ne constate plus qu'une série de petites taches noirâtres dans un territoire vasculaire, stigmates des hémorragies antérieures. L'acuité visuelle de cet œil est normal. Dans l'œil droit, on constate encore une tache exsudative dans la région maculaire, qui détermine pour cet œil un scotome central.

La santé de W... se maintient satisfaisante jusqu'au milieu de mars. A cette époque, il a de grosses fatigues. Son appétit diminue; il se sent un peu oppressé. La vue se brouille. Le 30 mars, nous constatons dans les deux yeux des lésions récentes. L'urée du sérum est de 1 gr. 38.

Pendant les mois suivants, pas de changement notable. Le 15 juin 1909, le sérum contient 1 gr. 27 d'urée.

Le 4 octobre 1909, nous revoyons W... Il a considérablement maigri. Les forces ont diminué. Il a peine à faire son travail. Les troubles visuels sont stationnaires. L'urée du sérum est de 2 gr. 14.

Depuis cette époque, nous n'avons plus revu W.... qui s'était retiré à la campagne, mais nous faisait parvenir régulièrement de ses nouvelles. Après des alternatives d'amélioration et d'aggravation, W... est mort le 2 mars 1910, treize mois et demi après notre premier examen.

Dans quatre de nos cas, le chiffre d'urée était entre 1 et 2 grammes. Les malades sont morts de 3 à 7 mois après le premier examen.

Chez un jeune garçon de 17 ans, envoyé à M. Morax pour myopie progressive ayant déterminé des céphalées et de

la paresse au travail, l'examen ophtalmoscopique révéla une rétinite brightique typique. Les urines contenaient 2 gr. 50 d'albumine au litre. L'urée du sérum était de 1 gr. 97 par litre. Peu à peu, la fatigue devint de la torpeur, l'inappétence s'accusa, le jeune malade eut des vomissements alimentaires et des crises diarrhéiques. Il s'anémia, eut des épistaxis abondantes qui nécessitèrent un tamponnement des fosses nasales. Cependant l'urée du sérum atteignait progressivement 2 gr. 03, 2 gr. 57, 3 gr. 31. Elle était au taux de 4 gr. 38 la veille de la mort qui survint dans le coma entre coupé de secousses convulsives, 3 mois après le premier examen.

Enfin, dans 3 cas où l'examen ophtalmoscopique a orienté le diagnostic vers la néphrite encore latente, le premier chiffre d'urée constaté dans le sérum a été supérieur à 2 grammes.

Chez un malade que nous avons pu observer, grâce à l'obligeance de M. Rochon-Duvigneaud et dont nous rapportons l'histoire à propos du prurit brightique, le premier chiffre d'urée constaté a été de 2 gr. 03. La mort est survenue trois mois après cet examen.

Chez un homme de 27 ans venu à la consultation de Lariboisière pour des troubles visuels datant de 15 jours, nous constatons une rétinite brightique typique. L'analyse des urines ne montre pas d'albumine. Le malade présente quelques petits signes de brightisme. Le pouls est tendu (21 au Potain), le cœur est gros et présente une ébauche de bruit de galop. Cinq jours après, on constate dans l'urine des traces d'albumine, et le malade entre dans le service. Il a, au moment de son entrée le 30 janvier 1910, 2 gr. 23 d'urée dans son sérum. Il sort de l'hôpital dans les premiers jours de février, puis revient en mai 1910 uniquement pour consulter au point de vue de ses yeux ; il a toujours les mêmes symptômes très discrets d'azotémie, il vient sans difficulté à pied de chez lui, et cependant, le 9 mai, il a encore 2 gr. 63 d'urée

dans son sérum. Toujours avec les mêmes symptômes, il a le 3 août 1 gr. 93 d'urée dans son sérum. Nous le perdons de vue et apprenons seulement qu'il est mort le 2 octobre suivant. Il a survécu 8 mois à notre premier examen.

Enfin, un troisième malade dont la rétinite révéla également la néphrite, vaquait encore à ses occupations cinq jours avant sa mort. Deux jours avant sa mort, quand il nous fut amené en coma presque complet, il avait 4 gr. 28 d'urée dans son sérum sanguin,

Ce malade, R.... Joseph, 23 ans, employé de bureau, fut amené à Lariboisière, le 1^{er} janvier 1909, dans un coma presque complet.

Sa sœur qui l'accompagne nous donne les renseignements suivants :

Le père du malade est mort albuminurique, il y a dix ans; lui-même est de santé robuste, et à part une rougeole et une coqueluche, n'a jamais été malade jusqu'il y a trois mois.

A cette époque, R... qui avait toujours été très actif, était devenu un peu paresseux. Il avait moins de goût au travail et se plaignait souvent de céphalée, et de mouches volantes devant les yeux.

Au début de novembre, ses troubles visuels s'étant accrus, R... alla consulter à l'hôpital de Rothschild, rue Manin. Là on pratiqua l'examen ophtalmoscopique qui décela une rétinite brightique. On examina les urines; elles contenaient de l'albumine.

Quelques jours plus tard, le malade fit analyser ses urines. Il y avait 2 litres dans les 24 heures contenant par litre 0 gr. 75 d'albumine, 4 gr. 30 de chlorure et 8 gr. 25 d'urée par litre.

Le malade fut mis au régime déchloruré. Bientôt l'appétit diminua, il en vint à refuser le bouillon et toute alimentation solide. Le 12 décembre, il alla voir un médecin qui constata un gramme d'albumine dans son urine, et le mit au régime

lacté. Il continua néanmoins son travail de bureau jusqu'au 30 décembre.

Le 31 au matin, R... refusa de se lever. Il resta couché toute la journée dans une sorte de demi-coma, refusant toute nourriture. Il fallait répéter trois ou quatre fois les questions pour obtenir une réponse monosyllabique. Il avait fréquemment des secousses dans les muscles des bras et de la face.

Le 1^{er} janvier 1909 au matin, il eut une crise de convulsions généralisée à la suite de laquelle il resta dans une sorte de coma incomplet dont il sortait de temps à autre. C'est alors qu'un médecin appelé¹ ordonna son transport à l'hôpital.

A l'examen, on trouva tous les signes du coma urémique. Les pupilles, en myosis, ont conservé leurs réactions. Le cœur, hypertrophié, présente à l'auscultation un bruit de galop manifeste. Le pouls bat à 60. La tension au Potain est de 22. La respiration est inégale, rappelant par moment le rythme de Scheyne-Stockes. La température est à 36°4. On ne trouve pas trace d'œdème, ni au visage, ni aux malléoles.

On retire par ponction lombaire 25 centimètres cubes de liquide clair hypertendu. Le malade fait quelques mouvements, mais reste comateux. Une saignée de 500 grammes a un peu plus d'effet; le malade ouvre les yeux et répond à quelques questions par « oui » et « non ».

Le lendemain, l'état est le même. Le malade meurt le 3 janvier au matin, après une nouvelle crise épileptiforme.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien a montré 4 gr. 41 d'urée; celle du sérum 4 gr. 28 d'urée par litre.

Chez 18 de nos malades, la néphrite était avérée; avant l'examen oculaire, mais la constatation ophtalmoscopique de la rétinite brightique a précédé et souvent déterminé la constatation chimique de l'azotémie sanguine. Chez des brightiques anciens qui, pendant long-

temps, n'ont présenté que les accidents de la rétention chlorurée, l'apparition d'une rétinite est souvent le premier symptôme qui traduit cliniquement l'azotémie venant compliquer et aggraver singulièrement une néphrite jusqu'alors bien tolérée. Nous en avons observé récemment dans le service de M. Widal un exemple typique.

Il s'agissait d'un malade de 27 ans qui avait présenté depuis l'âge de 14 ans un œdème malléolaire intermittent, surtout estival. Pendant son service militaire, l'œdème réapparut doublant le volume de ses jambes. On constata une albuminurie persistante et on le réforma. Notre homme s'engagea alors dans une maison de commerce, qui l'envoya dans le Centre africain pour faire l'achat de caoutchouc et d'ivoire. Il fit ainsi une campagne d'un an au Congo, revint en France pendant un an et repartit pendant 10 mois au Soudan. Il mena une vie fatigante, campant dans la brousse, parcourant des distances considérables à cheval et à pied. Il supporta admirablement les fatigues de cette vie pénible et ne présentait comme accident qu'un œdème intermittent, siégeant électivement aux membres inférieurs, très rarement s'étendant aux membres supérieurs et à la face.

Depuis deux ans rentré en France, il y mena une vie active. Depuis quelques mois, il se sentait un peu moins ingambe. Mais le premier accident qui l'obligea à consulter, fut un trouble visuel, d'abord léger, mais qui s'accrut il y a un mois. Le 10 décembre, il alla consulter M. Chaillous, qui constata une rétinite albuminurique typique, et nous l'adressa. Le 19 décembre, nous constatons chez ce malade tous les symptômes de l'azotémie. L'urée du sérum atteignait le taux de 3 gr. 56. Le 21, le malade entra dans le service de M. Widal sur nos instances, ayant travaillé jusqu'à la veille. Le 28 décembre, son état était grave. Il eut une crise épi-

leptiforme qui nécessita une saignée d'urgence. L'urée du sérum était montée à 5 gr. 01. Le malade mourut le 31 décembre. Chez lui, le trouble d'élimination des chlorures qui durait depuis 13 ans, ne l'avait jamais empêché de se livrer à la vie la plus active. Jamais il ne se considéra comme malade. La rétinite fut le premier accident qui l'obligea à consulter un médecin et révéla du même coup son azotémie.

Enfin, chez 27 de nos malades, l'existence d'une rétinite fut constatée, alors que l'azotémie était déjà notoire, au cours de l'examen oculaire systématique que nous pratiquons chez les brightiques, qu'ils accusent ou non des troubles visuels. Très souvent, en effet, les troubles visuels accusés par les brightiques tels que mouches volantes, brouillards devant les yeux, fatigue visuelle, ne sont pas en rapport avec une rétinite. Souvent aussi, la rétinite peut, quand elle respecte la région maculaire, ne produire dans le champ visuel que des troubles légers qui parfois ne sont pas assez accentués pour gêner le malade et attirer son attention. Comme illustration de cette proposition, nous pouvons citer le fait suivant : Nous avons examiné un matin à l'hôpital Laënnec, avec M. Rochon-Duvigneaud, trois malades du service de M. Landouzy. Deux accusaient des troubles subjectifs de la vision : mouches volantes, baisse de la vue. L'un avait des flocons dans l'humeur vitrée. L'autre était presbyte. Leur fond d'œil était normal. Le troisième malade n'accusait aucun trouble. Et de fait, son acuité visuelle était normale pour les deux yeux. Il n'en avait pas moins une rétinite albuminurique typique que décela l'ophtalmoscope, et qui avait respecté des deux

côtés de la région de la macula. L'examen attentif du champ visuel nous permit de déceler dans ce champ des lacunes assez importantes, dont le malade ne s'était jamais aperçu.

On voit qu'on s'exposerait aux plus graves erreurs en concluant de l'existence ou de l'absence de troubles visuels subjectifs, à l'existence ou l'absence de rétinite, dont la constatation entraîne le diagnostic d'azotémie avec son fâcheux pronostic. Ce n'est qu'en examinant systématiquement le fond d'œil de tout brightique qu'on peut déceler la rétinite et se rendre compte de sa fréquence.

Les 66 cas de rétinite que nous avons constatés, correspondent à 194 brightiques, dont 122 azotémiques chez qui nous avons examiné le fond d'œil. La proportion de malades atteints de rétinite a donc été de 33 p. 100 sur l'ensemble des brightiques, de 54 p. 100 sur les azotémiques. Peut-être l'orientation de nos recherches nous conduisant à examiner de préférence certaines catégories de malades, nous a-t-elle amenés à trouver une proportion un peu trop forte. Sans attribuer aux chiffres des statistiques une valeur absolue, nous croyons pourtant pouvoir conclure que la rétinite est une manifestation très fréquente au cours de l'azotémie (1).

Elle est fréquemment aussi, et c'est ce qui fait son grand intérêt dans la pratique, une manifestation pré-

1) Une observation récente de M. Rochon-Duvigneaud, qui a trouvé à l'examen histologique, les lésions typiques d'une rétinite brightique, que l'examen ophtalmoscopique n'avait pas permis de déceler, permet de supposer que la rétinite anatomique est encore plus fréquente que la rétinite clinique.

cocce qui peut être contemporaine du début de l'azotémie. Il en était ainsi chez deux malades chez qui nous avons pu saisir l'apparition de la rétinite :

Une femme de quarante-cinq ans, atteinte de néphrite à forme scléreuse, n'avait pas de rétinite à un premier examen, alors que son sérum sanguin contenait 0 gr. 49 d'urée. Nous avons vu les semaines suivantes apparaître une rétinite, avec hyperhémie papillaire, petites hémorragies rétiniennees et plaques blanchâtres; parallèlement, le taux de l'urée s'élevait à 0 gr. 76 et 0 gr. 82. Une pneumonie intercurrente, qui enleva la malade en deux jours, ne nous permit pas de voir évoluer son azotémie.

Une autre malade, âgée de cinquante-deux ans, et qui présentait depuis deux ans des petits signes de brightisme avec albuminurie, fut prise, il y a un an, de troubles visuels. L'examen permit de constater un peu de paresse de l'accommodation et quelques petites hémorragies de la rétine, gauche. Le sérum sanguin contenait à ce moment 0 gr. 57 d'urée. Dans les semaines suivantes, apparurent les signes caractéristiques de la rétinite brightique, l'œdème de la papille, des hémorragies en flammèches, des plaques blanchâtres et l'aspect stellaire de la macula. Cependant, le taux de l'urée s'élevait successivement à 0 gr. 73, 0 gr. 91, 1 gr. 18, et les symptômes de l'azotémie apparaissaient. La malade se plaignait de fatigue et de torpeur intellectuelle, d'anorexie marquée, de dyspnée d'effort. Elle partit à la campagne, et nous avons appris depuis qu'elle est morte d'urémie cinq mois après le premier examen, sans avoir jamais présenté d'œdème.

En résumé, dans ces deux cas où nous avons vu apparaître la rétinite, son début a coïncidé avec celui de la rétention azotée dans le sang. Nous insistons à nouveau

sur l'importance qu'il y a à posséder un symptôme clinique aussi flagrant que la rétinite pour orienter d'une façon précoce le diagnostic vers la néphrite azotémique.

Enfin, ce qui achève de donner à la rétinite toute sa valeur séméiologique, c'est qu'elle est loin d'être un accident tardif, venant frapper de vieux brightiques scléreux à la phase terminale de leur affection. Au contraire, comme le montre la clinique, c'est le plus souvent une manifestation précoce, et, comme l'établissent les statistiques réunies par M. Rochon-Duvigneaud, elle frappe de préférence les brightiques jeunes. Notre statistique concorde avec cette manière de voir. Nous l'avons observée 41 fois chez des sujets âgés de seize à quarante ans et 25 fois chez des sujets âgés de plus de quarante ans.

Voici comment se répartissait l'âge de nos malades :

16 à 20 ans.....	8	cas.
20 à 30 —	16	—
30 à 40 —	17	—
40 à 50 —	14	—
50 et au-dessus	10	—

Parmi les auteurs qui ont contrôlé l'exactitude des faits que nous avons énoncés, nous citerons les travaux de M. Rochon-Duvigneaud et de ses élèves, et de M. Chauffard.

M. Rochon-Duvigneaud (76) a confirmé la constatation que nous avons faite, de l'association de la rétinite avec l'azotémie. Ce rapport a donné la clé du pronostic redoutable que les ophtalmologistes assignaient depuis

trente ans à la lésion oculaire, et qui leur avait semblé le fait le plus curieux et le plus important.

La rétinite, en effet ne comporte pas de traitement oculaire direct, ni le plus souvent de pronostic visuel. « Dans l'immense majorité des cas, dit M. Rochon-Duvigneaud, on ne peut guère parler de pronostic visuel dans une affection qui met avant tout l'existence en jeu et où la survie est généralement si peu durable que la vision elle-même passe au second plan des préoccupations. »

Tout récemment, ses élèves Onfray (77) et Balavoine ont montré l'importance diagnostique que peut avoir dans certains cas la recherche de l'azotémie et du coefficient d'Ambard chez des malades porteurs de rétinites.

Pour M. Chauffard (78), si l'azotémie explique le pronostic de la rétinite, il importe dans la pathogénie de cette lésion oculaire, d'attribuer une large part à l'hypercholestérinémie. D'après lui, il faut tenir compte à la fois de la cholestérinémie et des troubles circulatoires rétiens, pour expliquer la pathogénie et les caractères de la rétinite brightique.

Les arguments qu'il invoque sont d'ordre histochimique et d'ordre humoral.

Au point de vue chimique, M. Chauffard s'appuie sur l'existence dans la plaque de rétinite brightique d'un lipoïde étudié par MM. Lauber et Adamük. Ces auteurs, retrouvant dans la rétine ce lipoïde signalé par Stork dans le rein de certains brightiques, se sont demandé s'il n'était pas spécifique de cette affection; M. Chauffard, qui, avec MM. de Font-Réault et Guy-Laroche, a constaté

ce lipoïde dans une rétine brightique, l'identifie aux éthers de la cholestérine; dans l'infiltration lipoïdique complexe de la rétinite brightique, la cholestérine, comme l'a établi M. Chauffard, occupe une large part.

Dans un mémoire récent, M. Ginsberg a montré que le lipoïde de Lauber et Adamük n'est pas spécifique de la rétinite brightique et qu'on le retrouve au cours d'affections oculaires les plus diverses : rétinites non brightiques, sarcome de l'œil, décollement rétinien, traumatismes oculaires. Il constate cependant que, dans la rétinite brightique, le lipoïde de Lauber et Adamük est particulièrement abondant.

L'argument d'ordre humoral invoqué par M. Chauffard est tiré du fait qu'il existe de l'hypercholestérinémie chez les malades porteurs de rétinite. Il n'a trouvé un taux normal de cholestérine que dans un seul cas de rétinite brightique développée au cours d'une néphrite subaiguë avec azotémie progressive. Comme lui, nous avons, avec MM. Widal et Laudat (79), noté de l'hypercholestérinémie chez tous nos brightiques porteurs de rétinite; elle oscillait entre 2 gr. 12 et 3 gr. 07. Chez ces brightiques, la lipémie était proportionnée et oscillait entre 6 gr. 75 et 10 gr. 48. A la période terminale de la maladie, nous avons vu la lipémie et la cholestérinémie fléchir parfois pour atteindre un taux normal. Rappelons que tous ces malades étaient également en état de rétention azotée.

Il résulte des travaux de M. Chauffard que c'est l'hypercholestérinémie, et, ajouterons-nous, la lipémie des brightiques, qui donne l'explication de la présence

dans la rétine de ces particules graisseuses et lipoïdiques plus abondantes que dans les autres affections rétinienne, particules que le microscope met en évidence grâce à des techniques spéciales et qui peuvent donner en certains points de la plaque de rétinite, suivant les termes de M. Rochon-Duvigneaud « des aspects plutôt chatoyants, plus satinés, ou même tout à fait miroitants ».

Mais l'hypercholestérimémie ne suffit pas à expliquer la genèse de la rétinite. Cette hypercholestérimémie s'observe, en effet, dans presque toutes les formes de néphrite, et ses taux les plus élevés se voient précisément chez les brightiques chlorurémiques atteints de grosse albuminurie, sans azotémie, et chez qui nous n'avons jamais trouvé de rétinite. Rappelons aussi que, pour M. Rochon-Duvigneaud et pour M. Nuel, les lésions prépondérantes de la rétinite sont des exsudations fibrineuses; pour eux, les graisses et les lipoïdes n'auraient qu'un rôle secondaire.

M. Chauffard invoque en plus des troubles circulatoires locaux pour expliquer la pathogénie de la rétinite. Il est probable, en effet, que le liquide séro-fibrineux, qui sort des vaisseaux pour déposer l'infiltrat formant la trame de la rétinite, entraîne avec lui une partie de la graisse et des lipoïdes qui se trouvent dans le sang. Il est possible aussi que la cholestérine, si peu soluble dans les humeurs, vienne se déposer secondairement sur la rétine malade. Mais il reste à préciser le déterminisme de ce trouble circulatoire. Chez les brightiques chlorurémiques et hypertendus, sans azotémie, on n'observe pas de rétinite, malgré une forte hypercholestéri-

némie. Pourquoi chez ces mêmes brightiques, lorsque survient l'azotémie, voit-on souvent apparaître le trouble circulatoire qui aboutit à la formation de la rétinite? C'est là le problème pathogénique qui reste à résoudre, avant de savoir si la cholestérine et les corps gras président au développement de la rétinite, ou s'ils ne se déposent pas secondairement sur une rétine primitivement lésée.

En constatant l'association de la rétinite et de l'azotémie chez les brightiques, nous nous sommes toujours gardés de tout essai de pathogénie de la lésion oculaire. Nous avons montré que si l'apparition de la rétinite chez un brightique est d'un pronostic si redoutable, c'est précisément parce qu'elle est un accident révélateur de l'azotémie. Les rapports de la rétinite avec l'azotémie nous donnent donc la raison de la particularité clinique la plus importante de cette complication oculaire du mal de Bright. Voilà pourquoi dans l'esprit du médecin la rétinite albuminurique doit rester la lésion de l'œil des azotémiques, tout comme l'œdème congestif de la papille est la lésion de l'œil des brightiques chlorurémiques, tout comme l'hémorragie rétinienne est la lésion de l'œil des hypertendus.

Nous avons montré, avec M. Vidal, que le prurit des brightiques doit être considéré comme un signe révélateur de l'azotémie.

Le prurit qui s'observe chez certains brightiques revêt parfois une telle intensité que de tous les symptômes il devient pour eux le plus gênant. M. Dieulafoy

a montré que ce prurit peut révéler un brightisme latent ; il a insisté sur ses modalités cliniques et sur sa fréquence plus grande chez les femmes. Peter, Labadie-Lagrave voient dans le prurit une manifestation nerveuse ; Rosenstein l'attribue à une excrétion de l'urée par la peau. M. Dieulafoy fait cependant remarquer qu'il a recueilli plusieurs cas de sueurs d'urée chez des brightiques, sans avoir observé de prurit. Nous avons de notre côté suivi plusieurs malades atteints de prurit persistant sans jamais avoir vu apparaître chez eux de sueurs d'urée.

Le prurit fait plus cependant que révéler un mal de Bright. Il permet de reconnaître la forme d'insuffisance rénale dont souffre le malade. Il doit, à ce titre, prendre place à côté de la torpeur, de l'inappétence et de la rétinite dont nous avons montré toute l'importance.

L'analyse chimique des humeurs, pratiquée chez onze brightiques atteints de prurit intense, nous a révélé dès le premier examen une azotémie prononcée. Le chiffre le plus faible a été de 0 gr. 98. Les autres s'échelonnaient entre 1 gr. 95 et 5 gr. 44. La rétention des chlorures, par contre, était inconstante, et chez cinq de nos malades nous n'avons jamais constaté d'œdème pendant toute l'évolution de la maladie.

Presque tous nos malades étaient des brightiques avérés. Dans un cas pourtant le prurit nous a mis sur la voie d'un mal de Bright méconnu.

Chez une femme de quarante ans, on avait porté le diagnostic d'hyposystolie. Elle présentait en effet de la tachyarythmie, de la cyanose de la face, de la dyspnée, un peu

d'œdème malléolaire ; l'examen du cœur le montrait dilaté et défaillant ; les poumons présentaient des râles d'œdème. La malade se plaignait surtout d'un prurit tenace et persistant à prédominance nocturne. Elle passait ses nuits à se gratter. Tous les topiques furent inefficaces. Devant les plaintes de la malade, on pratiqua en désespoir de cause une ponction lombaire. Le liquide hypertendu contenait 2 gr. 03 d'urée par litre. La malade était une brightique latente. Chez elle, le syndrome cardiaque occupait la première place du tableau clinique. Sous l'influence de la digitale, les accidents cardiaques disparurent, et la malade évolua comme une azotémique.

Chez un de nos malades, le prurit avait déterminé de telles lésions de grattage qu'un médecin porta le diagnostic de gale infectée. Ce n'est qu'ultérieurement que la constatation d'une grosse albuminurie fit rectifier cette erreur. Voici l'observation de ce malade :

R..., Nicolas, âgé de 27 ans et demi, entra à l'hôpital Cochin, le 29 juin 1911.

Il n'a pas de passé pathologique familial. Lui-même a toujours jouit d'une excellente santé jusqu'au début de janvier 1911. A cette époque, il s'est senti paresseux, fatigué ; puis son appétit diminua ; il eut quelques vomissements alimentaires et bilieux.

Il y a trois mois, le malade s'aperçut que sa vue baissait peu à peu. Il eut des crampes dans les mollets, de la cryesthésie, le phénomène du doigt mort ; puis il se plaignit d'un prurit, d'abord discret et localisé à la région pubienne, puis qui envahit le tronc, le dos et les bras, augmenta d'intensité et détermina des lésions de grattage si intenses qu'un médecin consulté porta le diagnostic de gale infectée. Ce n'est que plus tard qu'un peu de bouffissure du visage ayant

apparu, on examina les urines, et on constata 5 grammes d'albumine.

Cependant, l'état du malade s'aggravait. Il était faible, incapable de travailler depuis deux mois, haletant au moindre effort. Les vomissements étaient fréquents, l'anorexie complète. Le prurit était incessant, empêchant tout sommeil, et le malade se décida alors à entrer à l'hôpital.

A l'examen, on est frappé de sa pâleur, les paupières sont bouffies. Le malade est dans une sorte de coma vigil et répond péniblement à l'interrogatoire. En le découvrant, on trouve ses draps tachés de sang venant des lésions de grattage qui couvrent son corps et ses membres.

L'examen somatique ne montre qu'un très léger œdème malléolaire. Le pouls est à 72; la tension de 19 au Pachon. Au cœur on perçoit un bruit de galop. Aux poumons, quelques râles d'œdème. La température est de 36°5.

L'examen ophtalmoscopique révèle une rétinite albuminurique typique; l'acuité visuelle est de 1/3 à droite, 1/5 à gauche. On ne note pas de myosis,

Les urines sont peu abondantes (400 grammes en 24 heures); il y a 3 grammes d'albumine par litre.

On pratique séance tenante une ponction lombaire. On retire 18 centimètres cubes d'un liquide clair, hypertendu. Le dosage de l'urée donne le chiffre de 6 gr 23 par litre.

A la suite de la ponction, le malade est un peu agité, anxieux. Il ne se plaint plus de ses démangeaisons.

L'après-midi, il est plus calme et dit qu'il n'a pas été aussi tranquille depuis deux mois.

Le soir, on pratique une saignée de 300 grammes. Le sérum renferme 5 gr. 44 d'urée par litre.

L'examen du sang montre qu'on est en présence d'une anémie prononcée :

Hématies 1.980.000.

Leucocytes 18.500 avec 75 p. 100 de polynucléaires; pas d'hématies nucléées, ni de myélocytes.

Le dimanche 2 juillet, le malade dit se sentir mieux, les démangeaisons n'ont pas réapparu. Il quitte l'hôpital sur les instances de sa famille. Nous apprenons qu'il est mort le 4 juillet, après deux grandes crises convulsives.

Dans l'observation suivante que nous avons pu recueillir, grâce à l'obligeance de M. Rochon-Duvigneaud, le prurit est apparu comme un des premiers symptômes de la maladie :

Il s'agissait d'un jeune nègre de 19 ans, envoyé en pension à Paris en octobre 1909. A partir d'avril 1910, le jeune homme qui avait été jusqu'alors un élève modèle par son intelligence et son activité, commença à perdre de son entrain et de son zèle. Après Pâques, il se plaignit de démangeaisons au niveau du cou, du pubis et du pli du coude. Son appétit déclina. Il maigrit notablement. Il avait, au cours de la journée, des périodes de stupeur, où il semblait indifférent à ce qui se passait autour de lui. Un médecin consulté porta le diagnostic de tuberculose au début, compliquée de mal du pays. Il prescrivit des bains d'amidon, de la suralimentation et surtout des œufs, de la viande crue et des jus de viande. Ce régime fut appliqué, malgré le dégoût et les vomissements qu'il provoquait. Au bout de quelques jours, les démangeaisons n'avaient fait qu'empirer, et le jeune homme accusait un trouble considérable de la vue, qui lui rendit bientôt toute lecture impossible.

C'est alors que M. Rochon-Duvigneaud, consulté, constata une rétinite albuminurique bilatérale. Les urines analysées à cette époque pour la première fois, contenaient 3 grammes d'albumine au litre. Le 8 juin, le malade entra à Laënnec.

Le 15 juin, nous pratiquons une petite saignée. L'urée du sérum est de 2 gr. 03 au litre. Le 23 juin, malgré un régime hypoazoté très sévère, le taux de l'urée du sérum est de

2 gr. 10. Le 5 juillet, le dosage de l'urée du sang donne 2 gr. 26.

Cependant, le malade se trouve mieux; il ne se plaint plus que de ses démangeaisons. Le 16 juillet, nous pratiquons une ponction lombaire. Nous retirons 20 centimètres cubes de liquide flypertendu, contenant 3 gr. 15 d'urée par litre.

Depuis cette ponction, les démangeaisons disparaurent. Cependant, la torpeur s'accroissait. L'amaigrissement s'accroissait. Le malade mourut le 4 août 1910. La maladie n'avait pas duré quatre mois.

Chez six de nos malades, le prurit coexistait avec la rétinite albuminurique; trois fois nous avons pu observer à l'état de pureté sans œdème à aucun moment, le syndrome clinique de l'azotémie, constitué par la torpeur intellectuelle, les troubles digestifs, l'anorexie et les vomissements, la rétinite et le prurit. Dans deux cas, la mort survint rapidement, deux et quatre mois après le premier examen. Chez notre troisième malade, azotémique gravidique dont nous avons rapporté l'observation avec M. Wilhem, l'apparition du prurit a coïncidé avec celle des autres symptômes d'azotémie. La disparition a suivi la régression de ces symptômes et la fin de la rétention de l'urée dans l'organisme.

Le prurit des brightiques acquiert parfois une telle intensité qu'il prive les malades de tout repos. Les lésions de grattage qu'il entraîne peuvent devenir, comme nous l'avons vu deux fois, la porte d'entrée d'un érysipèle. Il est donc nécessaire de lutter contre ce symptôme. Nous avons toujours échoué par les agents locaux. La ponction lombaire, préconisée par MM. Thibierge et

Ravaut contre certaines dermatoses prurigineuses, nous a donné chez nos malades des résultats satisfaisants. Dans les sept cas où nous l'avons pratiquée, nous avons retiré 15 à 20 centimètres cubes d'un liquide hypertendu. Dans quatre cas, la ponction a été suivie de la disparition complète du prurit. Deux fois, il a disparu pendant plusieurs semaines et n'a réapparu que plus discrètement. Une seule fois, la rémission n'a été qu'incomplète.

En résumé, le prurit n'est pas seulement un signe révélateur de néphrite. Sa constatation chez un brightique suffit à orienter le diagnostic vers l'azotémie dont il faut toujours chercher la preuve dans l'analyse chimique du sérum sanguin.

Au point de vue pratique, il est intéressant de savoir que la ponction lombaire fournit contre le prurit brightique un mode de traitement remarquablement efficace.

Il est un dernier caractère sur lequel nous désirons insister : c'est l'anémie particulière qu'on observe souvent chez les grands azotémiques.

L'existence d'une anémie profonde allant jusqu'à revêtir la marque de l'anémie pernicieuse au cours des néphrites subaiguës et chroniques a été rarement observée. Gravitz en a rappelé quelques exemples. Plus récemment, M. Marcel Labbé a publié avec M. Lortat-Jacob (80) et M. Salomon (81) les observations de deux malades atteints de néphrite chronique avec anémie pernicieuse progressive.

L'observation d'anémie grave mortelle chez une brightique azotémique publiée par MM. Widal, Abrami et

Brûlé (82) a montré pour la première fois les rapports qui peuvent unir l'anémie et l'azotémie.

Une anémie accusée est très fréquente chez les grands azotémiques. Elle frappe souvent à première vue, surtout chez les sujets jeunes et dont le teint est clair. Rarement, la peau est jaunâtre, comme celle de certains cancéreux. Presque toujours, la peau, au niveau de la face et du corps tout entier, présente un aspect complètement décoloré, d'un blanc cireux. Les conjonctives, la langue, la face internes des joues, sont pâles, presque exsangues. Les ongles sont d'un blanc nacré.

Prend-on le pouls de ces malades, on le trouve plein, hypertendu, contrairement à ce qu'on trouve habituellement au cours des anémies, et l'opposition entre la pâleur du malade, et la vigueur de l'impulsion de l'artère radiale doit d'emblée orienter le diagnostic vers la néphrite et l'azotémie.

Il est rare que chez ces malades anémiques, on n'ait pas à observer, à un moment donné, de processus hémorragique. Le plus fréquent est l'épistaxis, abondante, diffuse, rebelle au traitement, nécessitant parfois le tamponnement et récidivant facilement. Chez la femme, nous avons observé trois fois des métrorragies abondantes. Dans deux cas, nous avons constaté d'abondantes hémorragies gingivales avec phénomènes de stomatite. Dans un cas enfin, nous avons observé les selles hémorragiques avec ulcérations intestinales signalées par M. Widal chez un malade observé avec M. Faure-Beaulieu.

Enfin, chez ces malades, on peut observer souvent des

hématuries. Rarement, ces hématuries sont abondantes et attirent l'attention. Ce sont habituellement des hématuries minimales, que peut déceler l'examen microscopique de l'urine ou l'examen chimique par le procédé de Weber.

L'examen hématologique complet, pratiqué chez 12 de nos malades, nous a donné des résultats très comparables à ceux constatés chez leur malade par MM. Widal, Abrami et Brulé.

La numération des globules montre d'une façon constante la diminution du nombre des globules rouges, l'augmentation du nombre des globules blancs.

Dans certains cas, l'anémie est modérée autour de 3 millions de globules rouges. Souvent elle est plus prononcée. Dans 4 cas, nous avons trouvé moins de 2 millions d'hématies. Le chiffre le plus faible a été de 1.020.000.

La leucocytose constante est également de degré variable. Le chiffre le plus bas a été de 13.500, le plus élevé de 56.000.

Le rapport des leucocytes aux hématies au lieu de la normale 1/700^e, s'est élevé entre 1/250^e et 1/30^e.

L'équilibre leucocytaire montre une polynucléose modérée, quelquefois une éosinophilie légère. L'examen du sang sur lames sèches ne décelez pas la présence d'éléments myéloïdes, ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Mais par contre l'examen des hématies en liquide de Marciano ou par coloration vitale montre des signes de rénovation sanguine, l'anisocytose, la poikilocytose et la

polychromatophilie. La méthode de Widal, Abrami et Brûlé permet de compter de 2 à 6 p. 100 d'hématies granuleuses. Ces stigmates de rénovation sanguine, malgré l'absence dans le sang circulant d'éléments de la série myéloïde, sont à rapprocher de la réviviscence de la moelle osseuse signalée dans leur cas par MM. Widal, Abrami et Brûlé, et que nous avons pu constater plus ou moins marquée au cours de plusieurs autopsies.

La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est normale, ou un peu augmentée, avec le sang total comme avec les hématies déplasmatisées.

L'étude de la coagulation du sang montre généralement des altérations de ce phénomène. Même quand il n'y a pas de retard de la coagulation, on observe une sédimentation rapide des éléments figurés et une ébauche de coagulation plasmatique. Souvent, au moment des processus hémorragiques, nous avons noté, comme l'ont signalé MM. E. Weil et O. Claude (83) un retard notable de la coagulation. La coagulation dans un tube prend alors le mode plasmatique typique, et le caillot rouge est surmonté d'un caillot blanc, dont la hauteur atteint jusqu'au tiers de la hauteur totale du caillot. Nous n'avons jamais noté d'irrtractilité de ce caillot. Le sérum exsudé est clair, quelquefois opalescent, souvent presque incolore. A plusieurs reprises, la réaction de Gmelin recherchée suivant le mode indiqué par MM. Gilbert, Herscher et Posternak, s'est montrée négative, ce qui, d'après les auteurs, indique une proportion de pigments biliaires dans le sérum inférieure à 1/40.000.

Enfin la recherche de l'albumine dans le sérum des azotémiques non hydropiques effectuée soit par pesée, soit par réfractométrie, donne des chiffres égaux ou supérieurs à la normale. La dilution sanguine, comme l'a fait observer M. Widal, n'intervient donc pas comme facteur de l'anémie des azotémiques.

Récemment, MM Achard et Saint-Girons (84), MM. Carnot, Rathery et Dumont (85) ont rapporté deux observations très complètes d'un état anémique et hémorragique analogue à ceux que nous venons de décrire observées chez deux grands azotémiques. Les lésions hépatiques considérables dans le cas de MM. Achard et Saint-Girons (syphilis gommeuse du foie) étaient légères et banales comme dans le cas de MM. Carnot, Rathery et Dumont, comme dans celui de MM. Widal, Abrami et Brûlé et dans les nôtres.

En résumé, on observe chez les grands azotémiques des altérations du sang. Cliniquement, elles se traduisent par la pâleur et les hémorragies. L'examen montre des troubles de la coagulation du sang, une diminution des hématies sans dilution sanguine, des signes de rénovation hématique sans élément myéloïde, enfin une leucocytose constante à prédominance polynucléaire. Rappelons que MM. Rénon et Moncany (86) ont insisté sur la valeur pronostique fâcheuse de la leucocytose des brightiques. Ce fait peut trouver son interprétation dans la constance de la leucocytose chez les grands azotémiques.

CHAPITRE II

Les syndromes brightiques chez les azotémiques.

Les symptômes cliniques qui caractérisent le mal de Bright, dit M. Widal (87) se réduisent en réalité à quatre grands syndromes dont l'association variable crée les différentes formes de la maladie : le syndrome urinaire... le syndrome cardio-vasculaire... les syndromes chlorurémiques et azotémiques ». Nous étudierons donc dans ce chapitre les caractères qu'affectent chez les azotémiques les trois autres grands syndromes brightiques, et nous y joindrons l'étude de l'élimination du bleu de méthylène.

L'albuminurie n'est pas constante chez les azotémiques; surtout dans les phases initiales, elle peut être le symptôme inconstant et infidèle dont parlait Dieulafoy (88). Sur 124 observations d'azotémiques, nous notons 10 fois l'absence d'albuminurie, soit dans 8 p. 100 des cas. Le plus souvent, l'azotémie était minime. C'est ainsi qu'à chez un jeune garçon de 17 ans observé cet été dans le service de M. Widal, et qui avait eu entre 12 et 14 ans des œdèmes des jambes et

de la face, l'examen des urines répété à diverses reprises, à différentes heures de la journée, ne nous révéla pas d'albumine. Cependant la tension artérielle était de 19 au Pachon. Le cœur était un peu hypertrophié; on notait quelques petits signes de brightisme. L'analyse du sérum sanguin nous révéla 0 gr. 75 d'urée par litre. Le coefficient d'Ambard était de 0.18.

La plus forte azotémie sans albuminurie que nous ayons pu constater était celle d'un saturnin, mort d'encéphalopathie à l'hôpital Saint-Antoine, et dont l'observation a été publiée par M. Gouget (89). La tension artérielle était de 23. L'analyse des urines ne décela jamais d'albumine. L'analyse des humeurs décela 1 gr. 37 d'urée dans le sérum et 1 gr. 76 dans le liquide céphalo-rachidien.

Souvent, l'albuminurie est variable; minime ou même absente aux périodes d'accalmie, elle augmente et devient abondante aux périodes d'aggravation. Dans certains cas, surtout dans ces formes presque subaiguës dont nous avons rapporté plusieurs exemples et dont l'évolution fatale ne dure que quelques mois, l'albuminurie est notable, aux environs de 2 ou de 3 grammes pendant toute la durée de l'affection.

La présence d'hématies dans le culot de centrifugation des urines est fréquente dans ces formes. Elle nous a paru chez les azotémiques, comporter un pronostic particulièrement mauvais. Plusieurs fois, nous avons vu ces hématuries microscopiques précéder une augmentation brusque du taux de l'urée du sang et une aggravation de l'état général.

La rétention des chlorures peut apparaître au cours de l'azotémie, en dehors même de toute défaillance cardiaque. Plus souvent, l'azotémie peut survenir comme une complication chez des malades qui n'ont fait pendant longtemps que de la rétention chlorurée. Mais on peut observer des azotémiques qui ne font pas d'œdèmes, et restent secs, suivant l'expression de M. Widal pendant toute la durée de leur maladie. Sur 64 grands azotémiques dont l'évolution a été suivie jusqu'à la mort, nous en trouvons 8, soit 12, 5 p. 100, qui à aucun moment n'ont présenté de phénomènes d'hydratation. Chez ces malades soumis à la chloruration alimentaire, puis à la déchloruration, nous avons pu souvent par le bilan quotidien des chlorures associé à la pesée journalière, mettre en évidence une notable rétention sèche des chlorures, le poids restant presque invariable comme dans les observations de MM. Widal et Lemierre, Ambard et Beaujard.

Chez les azotémiques secs, nous avons pu, avec M. Ambard mettre en évidence un trouble de l'excrétion chlorurée parallèle au trouble de l'excrétion azotée. Chez ces malades, pour un même débit de chlorures urinaires, nous avons constaté dans le sérum un chiffre de chlorures notablement plus élevé que chez l'individu normal. Peut-être cette élévation du taux des chlorures peut-elle jouer un rôle dans la genèse de certains accidents qui éclatent chez ces malades sous l'influence d'un régime riche en sel. Chez trois malades saignés en pleine crise d'œdème aigu du poumon, nous avons noté des chiffres très élevés de chlorure de

sodium : 7 gr. 19, 7 gr. 21 et 7 gr. 30, avec des azotémies de 0 gr. 88, 1 gr. 76 et 1 gr. 90. Dans un cas d'œdème aigu rapporté par MM. Courmont et Lesieur, le chiffre de chlorures du sang était de 7 gr. 20; celui de l'urée, de 2 gr. 05.

Nous avons, chez les azotémiques, noté la constance presque absolue de l'hypertension artérielle, associée à l'hypertrophie cardiaque. En mettant à part les cas où l'absence d'hypertension était passagère, on semblait en rapport avec une complication cardiaque, défaillance du myocarde ou péricardite, nous ne relevons sur 85 observations du service de M. Vidal, que 2 cas où pendant tout le temps où les malades ont été soumis à notre observation, on notait l'absence d'hypertension artérielle et d'hypertrophie cardiaque. Chez un de ces malades, l'origine de la néphrite était inconnue. Chez l'autre, le mal de Bright s'était manifesté à la suite d'un rétrécissement de l'urètre compliqué de cystite. Assurément, il n'existe aucun rapport entre le taux de l'urée retenue et l'élévation de la tension artérielle. Chez les malades d'un certain âge, soumis à des infections et des intoxications diverses, et dont la néphrite n'est pas pure, associée souvent à d'autres altérations cardio-vasculaires, on peut constater une hypertension énorme, avec une azotémie modérée. Chez un de nos malades, dont l'observation a été rapportée par M. Javal, la tension artérielle au Pachon s'est maintenue pendant plusieurs mois aux environs de 35. Cependant l'azotémie était variable; après avoir atteint 2 gr. 25, le taux de l'urée était descendu au-dessous de

1 gramme, sans abaissement concomitant de la pression artérielle.

Même chez les sujets jeunes, entre 15 et 30 ans, chez qui on ne relève ni infection ni intoxication antérieures, où on voit la néphrite azotémique évoluer en toute pureté, on constate presque toujours à l'oscillomètre des chiffres élevés, entre 22 et 25.

Nous avons rapporté avec MM. Widal et Laudat que chez trois malades qui ne présentaient que le syndrome de l'hypertension artérielle avec albuminurie, l'étude du taux de l'urée du sang et la recherche du coefficient d'Ambard nous avaient donné des chiffres normaux. Chez 14 autres malades, qui se présentaient cliniquement comme des « hypertendus purs », ces mêmes recherches nous ont permis de mettre en évidence une altération de l'excrétion uréique que rien dans la symptomatologie ne permettait de prévoir. Un malade entré récemment dans le service de M. Widal était typique à cet égard.

Ce malade, âgé de 53 ans, est un sujet vigoureux. Son passé pathologique est peu chargé. On n'y relève que des fièvres paludéennes qu'il aurait eues dans l'enfance; à 33 ans, il a eu une sciatique double très douloureuse qui l'a obligé à quitter son métier de garçon d'hôtel pour prendre celui de concierge, qu'il exerce actuellement. La santé est restée satisfaisante jusqu'à il y a quinze jours. Depuis trois ou quatre ans, il accuse seulement de la dyspnée d'effort, qui l'oblige à s'arrêter aux paliers quand il monte les escaliers. Depuis 18 mois environ il se lève la nuit pour uriner, généralement une fois, parfois deux.

Il y a quinze jours, il s'était couché en bonne santé appa-

rente, quant à son réveil, il constate que sa vue est toute troublée. Il ferme alternativement l'œil gauche, puis l'œil droit : il constate que l'œil droit n'y voit pas ; l'œil gauche y voit trouble. Une heure après, une héli-céphalée droite apparaît, qui s'accroît rapidement. La douleur devient telle que le malade se sent « comme fou ».

La vision de l'œil gauche se rétablit peu à peu. Celle de l'œil droit reste mauvaise. Il consulte un oculiste, qui constate une hémorragie rétinienne de l'œil droit et lui conseille de voir un médecin. Il entre alors à l'hôpital Cochin.

L'examen oculaire montre que la vision de l'œil gauche est redevenue normale. Le fond d'œil est également normal de ce côté. Du côté droit, la moitié supérieure du champ visuel est supprimée. La vision s'arrête au point de fixation. L'examen ophtalmoscopique montre une hémorragie rétinienne étendue située au-dessous de la région maculaire.

La tension artérielle prise avec l'appareil de Pachon est de 26-16. Le cœur est hypertrophié. On constate un retentissement du 2^e bruit à la base.

Le reste de l'examen somatique ne révèle rien d'anormal, si ce n'est une légère hypertrophie du foie et de la rate, vraisemblablement en rapport avec un éthyisme ancien qu'avoue le malade.

En somme, il s'agissait d'un malade qui n'accusait à l'interrogatoire qu'un peu d'essoufflement depuis 4 ans et de polyurie nocturne depuis 18 mois. Il était entré à l'hôpital pour un trouble considérable de la vision de l'œil droit datant de 15 jours et s'étant accompagné d'hémicrânie. L'examen oculaire décelait une hémorragie rétinienne, ce stigmate révélateur de l'hypertension artérielle. Le sphig-momanomètre donnait la mesure de cette hypertension, 26 au Pachon, et on constatait de l'hypertrophie cardiaque et le retentissement du 2^e bruit à la base.

Chez ce malade, on ne relevait ni par l'interrogatoire ni par l'examen aucun autre symptôme du mal de Bright,

aucun signe en rapport avec la chlorurémie ou l'azotémie. L'examen répété des urines ne montrait ni albumine, ni cylindres. Le malade se présentait donc bien cliniquement comme un « hypertendu pur ». Cependant, la recherche du taux de l'urée et du coefficient d'Ambard mettaient en évidence un trouble notable de l'excrétion uréique. Le taux de l'urée était de 0 gr. 67 et le coefficient d'Ambard de 0 gr. 46.

En résumé, chez les malades qui ne présentent que les symptômes de l'hypertension artérielle, sans aucun autre signe d'affection rénale, la recherche du taux de l'urée du sérum sanguin et du coefficient d'Ambard permet dans la grande majorité des cas de mettre en évidence une altération d'une des grandes fonctions rénales, l'excrétion de l'urée.

Tout récemment, MM. Aubertin et Parvu ont rapporté trois cas d'hypertension où comme dans ceux que nous avons signalés avec MM. Widal et Laudat, ils ont trouvé un coefficient d'Ambard normal ou à peu près. Par contre, chez deux malades aortiques avec hypertension, sans albuminurie, sans aucun symptôme de brigh-tisme ni d'insuffisance cardiaque, la recherche du coefficient d'Ambard a révélé un fonctionnement rénal manifestement altéré. Les faits rapportés par ces auteurs concordent donc avec nos constatations.

La baisse de la tension artérielle, souvent associée à l'irrégularité des battements cardiaques, a chez ces malades une importante valeur séméiologique. Elle peut permettre de prévoir et parfois de prévenir une défaillance cardiaque. Dans certains cas, c'est le seul signe

qui traduit pendant la vie du malade, l'évolution d'une péricardite.

Il était intéressant de voir comment le rein des azotémiques se comporte vis-à-vis des substances dont on a proposé l'élimination provoquée comme mesure de l'activité rénale, et en particulier vis-à-vis du bleu de méthylène, mis en honneur par les importants travaux de MM. Achard et Castaigne. M. Castaigne (90) de recherches entreprises en collaboration avec M. Ambard, conclut que les résultats fournis par l'épreuve du bleu sont rigoureusement parallèles à ceux fournis par la recherche du coefficient d'Ambard.

Nous avons, avec MM. Widal et Abrami, pratiqué chez un certain nombre de malades, la double recherche du coefficient d'Ambard et de la perméabilité du bleu. Nous avons pour l'épreuve du bleu adopté la technique indiquée par M. Achard (91). Nous avons pratiqué dans les muscles de la fesse une injection de 1 centimètre cube d'une solution de bleu de méthylène à 1/20^e; le malade est resté couché pendant toute la durée de l'épreuve. Nous avons noté la date d'apparition du bleu, la durée de l'élimination et dosé par le procédé colorimétrique de MM. Achard et Clerc la quantité de bleu et de chromogène éliminée pendant les 24 premières heures.

Nous consignons dans le tableau ci-dessous le résultat de nos observations :

QUANTITÉ DE BLEU ÉLIMINÉE EN 24 HEURES		DURÉE DE L'ÉLIMINATION	TAUX D'URÉE DU SÉRUM	COEFFICIENT D'AMBARD
I	32 milligr.	36 h.	0,48	0,085
II	26	45	0,34	0,066
III	25	54	0,31	0,068
IV	24	66	0,77	0,235
V	23	90	0,39	0,096
VI	19	90	0,60	0,126
VII	17	96	0,56	0,171
VIII	16	102	0,83	0,323
IX	16	105	0,39	0,115
X	13	120	0,70	0,149
XI	11	6 j.	0,62	0,218
XII	9	8 j.	1,24	0,41
XIII	9	?	1,84	0,58
XIV	7	?	1,55	0,53

Chez 4 grands azotémiques, le bleu a été rendu d'une façon transitoire et dans de trop faibles proportions pour qu'on pût tirer de l'épreuve des renseignements précis.

De l'ensemble de nos constatations se dégage cette conclusion que si la diminution de la perméabilité au bleu va généralement de pair avec l'élévation du taux de l'urée du sang et du coefficient d'Ambard, il existe à cette règle des exceptions assez nombreuses.

La plus frappante de ces discordances entre les résultats fournis par les deux méthodes résulte de la comparaison des chiffres obtenus chez nos malades IV et XI. Le premier a présenté une élimination du bleu presque normale; le deuxième, une élimination déplorable. Or, la recherche du taux de l'urée du sérum et de la constante d'Ambard révèle de l'azotémie chez nos deux malades, et à un degré plus élevé chez le premier que

chez le deuxième. Ces faits suffisent à montrer qu'il est impossible de conclure à coup sûr des résultats de l'épreuve du bleu à l'existence et surtout au degré de l'azotémie. L'épreuve de l'élimination provoquée, qui a rendu en clinique des services éminents, doit céder le pas dans la pratique à des recherches plus fidèles, aujourd'hui que pour apprécier l'état fonctionnel des brightiques, nous disposons selon les termes de M. Widal, des procédés de mesures simples, directs et précis.

M. Chevassu, qui a consacré une importante étude à la recherche de l'azotémie et de la constante d'Ambard en chirurgie urinaire, est arrivé, avec son élève Savidan, à des constatations analogues. Ils ont remarqué (92) que des courbes répondant à des éliminations très satisfaisantes du bleu de méthylène répondaient à des azotémies et à des constantes uréiques bien imparfaites. « Certes, disent-ils, les résultats sont souvent d'accord entre les deux épreuves, mais nous voulons attirer l'attention sur les divergences parfois marquées que l'on observe entre elles. »

CHAPITRE III

Complications.

On observe chez les azotémiques un certain nombre de complications qui peuvent modifier le tableau clinique et précipiter le dénouement.

Nous avons indiqué que les grands syndromes brightiques viennent souvent se compliquer l'un l'autre et combiner leurs effets. Si les accidents d'hydratation affectent rarement une allure redoutable chez les azotémiques, il n'en est pas de même des accidents de la série hypertensive. Nous avons observé dans trois cas la mort par hémorragie cérébrale. A sept reprises, nous avons assisté à des crises dramatiques d'œdème pulmonaire, et dans un cas, le malade est mort au cours de sa crise d'œdème aigu. L'urée du sérum était au taux de 1 gr. 86 par litre.

Les complications infectieuses sont fréquentes chez les azotémiques et sur ce terrain, débilité affectent rapidement un caractère de haute gravité. Nous avons observé trois cas d'érysipèle dont deux ont pris point de départ au niveau de lésions de grattage occasionnées

par un prurit intense. Nous avons observé un phlegmon du cuir chevelu, qui détermina de vastes décollements et entraîna la mort par propagation aux méninges. MM. Chauffard et Vincent (93) ont rapporté chez un grand azotémique, un cas de méningite à pneumocoque, et ont insisté sur la fréquence de la virulence de ce germe pathogène chez les azotémiques.

La localisation la plus fréquente de ce germe est la pneumonie. Celle-ci semble survenir avec une plus grande fréquence chez les malades qui font des accidents « d'urémie respiratoire ». Un peu d'accroissement de la dyspnée, quelquefois de la rougeur de la pommette, une légère élévation thermique, une prostration plus profonde sont les seuls signes qui la traduisent cliniquement. La mort survient rapidement; à l'autopsie, on constate généralement le stade de début de l'hépatisation grise. La plèvre est épaissie au niveau du foyer, et on y trouve souvent des fausses membranes molles et fréquemment une petite lame d'épanchement séro-purulent. Dans deux cas, nous avons constaté une hépatisation symétrique des deux sommets.

Le pneumocoque se retrouve parfois dans la péricardite des brightiques.

La péricardite nous a paru un accident terminal relativement fréquent chez les azotémiques, et nous pouvons ajouter les constatations que nous avons pu faire dans 11 cas aux documents accumulés depuis les observations premières de Richard Bright.

On trouve fréquemment, à l'autopsie des brightiques, un épanchement péricardique abondant. Souvent il

coïncide avec un hydrothorax bilatéral et de grands œdèmes. Les feuillets de la séreuse ont conservé leur poli, ou présentent une ou deux petites plaques laiteuses. Il s'agit dans ces cas d'hydropéricarde lié à la rétention des chlorures et à des troubles circulatoires. Ces cas ne méritent pas l'appellation de péricardite. La péricardite brightique vraie est une lésion à tendance proliférative. L'épanchement le plus souvent séro-fibrineux, parfois louche ou sanguinolent, est en général minime, de 50 à 200 grammes, atteignant exceptionnellement un demi-litre. Les deux feuillets de la séreuse sont tapissés de fausses membranes molles, prédominant au niveau de la base, irrégulières, en « langue de chat ». L'examen histologique montre une épaisse couche de fibrine à la surface de la séreuse, avec amas de cellules embryonnaires diffusément réparties. La trame conjonctive du feuillet péricardique est envahie par des bandes de tissu de sclérose jeune. Dans leurs mailles, on retrouve des cellules embryonnaires engainant les vaisseaux.

Bright avait insisté sur le rapport existant entre les néphrites chroniques et l'inflammation récente du péricarde. Il avait posé la question de pathogénie et pensait que la péricardite était la conséquence d'altérations chimiques du sang. Acceptée par les auteurs anglais, cette théorie fut combattue en France, notamment, par Rayer, Leudet, Raynauld, qui pensaient que l'apparition de la péricardite au cours du mal de Bright est le fait d'une simple coïncidence. Lancereaux et son élève Kéraval (94) ont soutenu qu'il s'agissait là d'une péricardite urémique. Kéraval tenta de la reproduire expéri-

mentalement. Il injecta successivement de l'urée et du carbonate d'ammoniaque dans le sang et le péricarde de chiens sains, dont il avait lié les uretères, sans reproduire la péricardite.

Par les recherches bactériologiques, on crut plus tard tenir la solution du problème. Lecorché et Talamon (95) ne virent dans la péricardite qu'une infection. L'adulteration des humeurs, l'artério-sclérose généralisée n'agissent qu'en créant l'état de cachexie qui favorise l'envahissement microbien. Boix, Ménétrier, Cestan et Gueyral, Oulmont et Ramond rapportèrent chez des brightiques des péricardites microbiennes et s'efforcèrent de les reproduire expérimentalement. Mais Banti (96), Merklen (97), Dessy (98) rapportèrent des observations incontestables de péricardites sans germe pathogène. Des recherches expérimentales de Banti se dégagent cette conclusion que l'intoxication urémique favorise tout au moins le développement et l'extension de la péricardite, si elle ne la crée pas en faisant du péricarde un lieu de moindre résistance.

Si la discussion de la pathogénie de la péricardite brightique est actuellement encore ouverte, les auteurs s'accordent à reconnaître sa grande prédominance au cours des néphrites atrophiques, sa latence fréquente, et son dénouement rapide, la mort survenant habituellement en quelques jours.

Nous avons, avec M. Widal (99) étudié 11 cas de péricardites constatées à l'autopsie; 7 avaient été reconnus pendant la vie.

Un de nos malades se plaignait d'une douleur siégeant

au niveau de la région précordiale; l'auscultation permit de reconnaître un frottement péricardique. Un autre malade, albuminurique depuis un an, se plaignait d'une gêne respiratoire angoissante. Le foie était douloureux, augmenté de volume, et l'on pouvait provoquer le reflux hépato-jugulaire dans les veines du cou distendues. Le pouls était rapide et irrégulier. L'auscultation révéla un souffle doux, systolique, au niveau de l'appendice xiphoïde et un gros frottement râpeux, mésosystolique, perceptible sur une large surface de la région précordiale. Sous l'influence de la digitaline, le souffle xiphoïdien disparut, mais le frottement persista jusqu'à la mort. Chez trois de nos malades, la péricardite n'avait provoqué aucun trouble fonctionnel, et le frottement fut, chez eux, une trouvaille d'auscultation; dans un autre cas, c'est la défaillance cardiaque et l'assourdissement des bruits du cœur, qui avaient fait penser à la péricardite; chez un malade, le diagnostic avait été révélé par un examen radioscopique; enfin, dans quatre cas, la péricardite avait passé inaperçue.

Nos onze malades étaient tous de grands azotémiques. Deux fois, le taux de l'urée des humeurs, avant la mort, était inférieur à 2 grammes : 1 gr. 87 dans un cas, 1 gr. 95 dans l'autre. Dans 6 cas, il était compris entre 2 et 3 grammes : 2 gr. 03, 2 gr. 10, 2 gr. 27, 2 gr. 48, 2 gr. 74, 2 gr. 83. Dans 3 cas, il dépassait 3 grammes : 3 gr. 41, 3 gr. 76, et 4 gr. 40. Les quatre seuls dosages de l'urée que nous avons pu relever dans la littérature, chez des malades atteints de péricardite brightique, sont ceux d'Ulrici (100), qui a trouvé 4 gr. 85; Froment et

Rochaix qui ont trouvé 3 gr. 57; Foy (101) qui a trouvé 2 gr. 54; Chalier et Nové-Josserand (102) qui ont trouvé 2 gr. 10.

L'évolution clinique a duré, dans sept cas, de deux à huit jours. Dans l'un d'eux, le frottement a été constaté plus de trois semaines avant la mort. Le taux de l'urée du sérum était alors de 1 gr. 55; il était de 1 gr. 95 l'avant-veille de la mort.

L'examen bactériologique du liquide péricardique, retiré à l'aide d'une pipette après une large cautérisation de la surface de la séreuse nous a donné les résultats suivants :

Dans quatre cas, l'examen a été négatif. Ni dans le liquide, ni par frottis, ni par culture, nous n'avons pu trouver de germes pathogènes. Dans deux cas, les cultures nous ont donné quelques colonies de coli-bacille. Ce microbe, peu virulent, qui n'existait pas sur les frottis, n'était pas agglutiné par le sérum du malade recueilli avant la mort. Etant donné la facilité avec laquelle ce germe se dissémine dans l'organisme au moment de la mort, nous croyons pouvoir, comme Ferrier et Dopter dans un cas analogue, suspecter dans ces deux cas, son action pathogène; tout porte à croire qu'il s'agissait de germes survenus pendant l'agonie.

Dans un cas, nous avons trouvé, sur lames et sur culture, un streptocoque comme dans le cas récent de Chalier et Nove-Josserand.

Enfin, dans quatre cas, les divers examens nous ont montré le pneumocoque pur dans trois cas, associé dans un cas au coli-bacille qui poussa seul sur les cul-

tures. Dans deux cas, il y avait pneumonie concomitante.

En résumé, les onze cas de péricardite brightique que nous avons pu observer, ont évolué chez de grands azotémiques. Dans six cas, l'examen bactériologique ne nous permit pas d'incriminer aucun germe pathogène. Dans un cas, nous avons trouvé le streptocoque; dans quatre, le pneumocoque.

De nos observations se dégage cette conclusion que l'infection est incapable d'expliquer, à elle seule, la genèse de la péricardite brightique, puisque, dans notre statistique, les recherches bactériologiques ont été absolument négatives quatre fois sur onze. Dans les cas où des microbes ont été trouvés dans l'épanchement péricardique, on peut se demander si une inflammation primitive du péricarde n'a pas été simplement le point d'appel de germes en circulation dans l'organisme.

On a invoqué des causes organiques, comme l'hypertrophie considérable du cœur, qui déterminerait des frottements plus intenses, en raison de la plus large étendue des surfaces de contact des deux feuillets. Il y aurait « un surmenage réel de la synoviale du cœur » suivant les termes de Rabé (103). Dans le même ordre d'idées, Renaut et Fisher font jouer un rôle provocateur à la propagation au péricarde de l'inflammation interstitielle du myocarde hypertrophié. On ne peut voir là, tout au plus, que des causes adjuvantes.

Septique ou aseptique, la péricardite chez les brightiques doit être considérée, avant tout, comme un témoin de l'azotémie. Sa constatation a, par là même,

une signification redoutable. Si la péricardite des sujets atteints de néphrite entraîne la mort à brève échéance, ce n'est pas seulement du fait de la localisation sur la séreuse, mais surtout parce qu'elle est une manifestation de l'azotémie.

CHAPITRE IV

Évolution et pronostic.

L'étude des nombreux malades azotémiques que nous avons pu suivre depuis trois ans, est venue confirmer pleinement les faits avancés par M. Widal, d'abord avec M. Javal, puis dans divers travaux, sur l'importance qu'a le dosage de l'urée dans le sérum sanguin pour établir le pronostic du mal de Bright. Quant l'élévation du taux de l'urée dans le sang est en rapport avec un arrêt momentané de l'excrétion urinaire, comme dans l'anurie calculeuse on n'a compression des uretères, l'anurie des néphrites *aiguës*, toxiques, infectieuses ou gravidique, si la diurèse se rétablit spontanément ou à la suite d'une thérapeutique active, on peut voir la guérison survenir, quel qu'ait été le degré de l'azotémie. Il n'en est plus de même au cours du mal de Bright : dans la question si difficile à résoudre du pronostic des néphrites chroniques, le dosage de l'urée du sang peut fournir le seul élément de certitude que nous possédions à l'heure actuelle.

Quand la rétention ne porte que sur les chlorures, si

l'on peut parfois, à la phase ultime, voir des malades succomber à une sorte de cachexie œdémateuse, on peut voir au contraire des malades infiltrés par l'anasarque en proie à des accidents respiratoires, digestifs ou cérébraux qui ne semblent laisser aucun doute sur la terminaison funeste de l'affection, et qui, par le seul effet du régime et des diurétiques déchlorurants, recouvrent rapidement toute l'apparence de la santé. De même les brightiques hypertendus peuvent vivre pendant des années, et nous avons observé l'an dernier un homme de 68 ans, albuminurique depuis près de 20 ans et auquel Potain a trouvé en 1898 une tension artérielle de 26. Mais ces malades sont toujours à la merci d'une complication comme l'œdème aigu du poumon, et surtout les ruptures vasculaires, comme l'hémorragie cérébrale ou méningée, qui peuvent venir brusquement terminer le cours de l'affection.

Chez les azotémiques, au contraire, il est généralement possible de baser sur le taux de la rétention uréique un pronostic au moins approximatif de la durée du mal de Bright.

Lorsque le taux de la rétention oscille entre 0 gr. 50, et 1 gramme, le pronostic n'est pas immédiatement fatal. Ces petites azotémies, azotémies commençantes, s'observent parfois chez des brightiques dont la santé est encore fort peu compromises. Parfois, il s'agit là de simples poussées de rétention azotée, susceptibles de disparaître au bout de quelque temps.

C'est ainsi que chez un malade, M..., âgé de 35 ans, albuminurique depuis plusieurs années, entré en sep-

tembre 1909 dans le service de M. Widal, on constatait outre de l'œdème, des troubles gastro-intestinaux et de la fatigue. Le dosage de l'urée dans le sérum décelait 0 gr. 76 par litre. Sous l'influence du repos, des diurétiques, du régime déchloruré et hypoazoté, on vit le chiffre d'urée descendre à 0 gr. 57, puis 0 gr. 53, enfin 0 gr. 49. Depuis, le malade a présenté à plusieurs reprises des accidents d'hydratation. On n'a jamais plus chez lui constaté d'azotémie. Au mois d'août 1911, puis au mois de mars 1912, nous avons examiné ce malade. Le taux d'urée était normal, 0 gr. 31 et 0 gr. 43. Le coefficient d'Ambard était de 0,12. Le régime hypoazoté qu'il suit lui permet de compenser parfaitement sa lésion rénale, et il est possible que M... fournisse encore une longue carrière.

Ces cas heureux sont rares. Si d'autres fois, l'azotémie se maintient à de faibles taux pendant plusieurs mois, le plus souvent il ne s'agit là que de rémissions, plus ou moins prolongées; avec les progrès de la maladie, on voit peu à peu l'azotémie s'accroître progressivement, de 0 gr. 60 atteindre 0 gr. 70, 0 gr. 80, et bientôt dépasser franchement 1 gramme.

A ce taux, et jusqu'à 2 grammes environ, le pronostic devient plus sombre; il est rare que les sujets chez lesquels on constate une rétention uréique de 1 à 2 grammes vivent beaucoup plus qu'une année. L'évolution est plus rapide encore chez ceux dont l'azotémie oscille entre 2 et 3 grammes; c'est alors une question de mois ou de semaines en général. Enfin, les chiffres supérieurs à 3 grammes ne s'observent qu'aux périodes

ultimes de la malade, et leur constatation doit faire craindre la mort dans un délai très court. Parmi tous les malades que nous avons suivis, dans ces conditions, deux seulement ont présenté pendant plusieurs mois des chiffres d'urée oscillant autour de 4 grammes.

On voit de quel secours peut être pour le clinicien le dosage de l'urée dans le sérum sanguin, et les indications souvent impossibles à prévoir, qu'il peut fournir dans l'établissement du *pronostic* du mal de Bright.

L'importante statistique de M. Javal, celle de MM. Sicard et Lasnier, les faits rapportés par M. de Massary, M. Lereboullet et par un grand nombre d'auteurs ont confirmé les conclusions formulées sur ce sujet par M. Widal.

Nous avons pu, en joignant aux cas observés dans le service de M. Widal, ceux que nous avons pu étudier en dehors de ce service, suivre soixante-et-onze brightiques azotémiques dont le sang contenait plus de 2 grammes d'urée par litre. Nous rapportons en détail la durée de la survie à partir du jour où un chiffre d'urée supérieur à 2 grammes a été constaté.

Dans 43 de ces observations, la quantité d'urée oscillait entre 2 et 3 grammes par litre de sang, lors du premier examen. Voici la durée de la survie pour chacun de ces cas :

- Dans 41 cas, le malade est mort dans la semaine ;
- 13 — le malade est mort dans le mois ;
- 7 — la survie a été de deux mois ;
- 4 — la survie a été de trois mois ;
- 3 — la survie a été de quatre mois ;
- 2 — la survie a été de cinq mois ;

- Dans 1 cas la survie a été de six mois vingt-trois jours;
— 1 — la survie a été de sept mois seize jours;

Dans 28 de nos observations, le chiffre trouvé était supérieur à 3 grammes.

- Dans 16 cas le malade est mort dans la semaine;
— 8 — le malade est mort dans le mois;
— 1 — la survie a été de deux mois et cinq jours;
— 1 — la survie a été de trois mois et quatre jours;
— 1 — la survie a été de trois mois et seize jours;
— 1 — la survie a été de cinq mois et dix jours;

Les deux chiffres les plus élevés que nous ayons observés ont été de 5 gr. 69 et de 5 gr. 72. Les malades qui présentaient ces deux chiffres sont morts le premier le lendemain, le second six jours après ces dosages.

Dans certains cas, l'évolution est fatalement progressive. En particulier, chez les sujets jeunes, comme nous en avons rapporté plusieurs exemples, on peut observer des cas où chaque dosage montre une augmentation du taux de l'urée par rapport au chiffre précédent. Il n'en est pas toujours ainsi. Nous avons observé, et M. Widal insistait récemment encore sur ce point, des faits où, après une poussée d'azotémie, certains sujets se sont améliorés notablement. Une de nos malades, après avoir eu 3 gr. 73 d'urée dans son sérum s'était améliorée, et le taux de l'urée descendit jusqu'à 1 g. 38. La malade mourut cependant trois mois et seize jours après cet examen. Quelques jours avant sa mort, l'urée du sérum était remontée à 3 gr. 78.

Ces rémissions sont parfois si complètes au point de vue clinique que certains malades peuvent reprendre

leurs occupations, tout en conservant dans leur sang des taux élevés d'urée. M. Javal a rapporté des exemples typiques de ces azotémies « ambulatoires ». Mais ces rémissions toujours trompeuses et temporaires, selon les termes de M. Widal et l'intérêt de la recherche de l'urée dans le sang des brightiques est précisément de nous fournir avec exactitude des éléments de pronostic et de nous faire juger d'une gravité que, parfois, rien dans l'état général du malade ne saurait faire prévoir.

Un brightique dont le sérum a contenu plus de 2 grammes d'urée s'achemine fatalement vers la mort, malgré les rémissions temporaires qui pourraient faire croire à une amélioration réelle. Au point de vue de la durée, on conçoit la gravité pronostique qu'entraîne la constatation dans le sang d'un brightique chronique d'un tel chiffre d'urée. Cette gravité, dans l'état actuel de nos ressources thérapeutiques, surpasse celle qu'entraîne le diagnostic d'un cancer.

CHAPITRE V

Indications thérapeutiques.

Nous avons suffisamment insisté sur la gravité du pronostic de l'azotémie pour montrer combien nous sommes peu armés au point de vue thérapeutique.

Si au cours des azotémies liées aux néphrites aiguës infectieuses ou toxiques, aux états infectieux s'accompagnant d'anurie, aux obstructions urétérales, à l'état gravidique, on peut espérer d'une thérapeutique active, la désintoxication de l'organisme et l'élimination des déchets azotés, il n'en est plus de même quand on est en face de l'azotémie permanente des néphrites chroniques liée à une diminution considérable de la puissance éliminatrice du rein. Le processus curateur ne pourrait être que l'hypertrophie compensatrice, qui se manifeste si activement chez l'animal après une restriction de parenchyme, et qui entre en jeu d'une façon parfois si efficace chez l'homme dans le cas d'affections localisées, chirurgicales des reins. Ce processus n'a pas tendance à se manifester au cours des néphrites chroniques. Le provoquer doit être l'effort d'une thérapeutique curatrice.

Nous ne voyons pas, dans l'état actuel de nos connaissances, de moyen pour y parvenir.

Nos moyens actuels se bornent à une thérapeutique d'indications : diète hydrique lactosée au moment d'accidents menaçants ; saignée générale, saignée locale par ventouses scarifiées sur la région lombaire ou la poitrine suivant la localisation des accidents ; dans certains cas, ponction lombaire dont nous avons déjà noté les effets parfois surprenants contre le prurit des brightiques.

Le traitement hygiéno-diététique doit s'efforcer de combattre tout ce qui peut être toxique pour l'organisme et offensant pour le rein. On évitera soigneusement toute intoxication exogène. On luttera contre l'intoxication endogène par les diurétiques qui augmentent l'excrétion azotée et par une restriction partielle des albuminoïdes ingérés. Il ne faut pas exagérer cette restriction sous peine de déterminer la désintégration des albumines du corps, 50 et 60 grammes d'albumines par jour suffisent ordinairement avec une ration convenable de graisses et d'hydrates de carbone, à assurer l'équilibre azoté.

Le régime hypochloruré trouve son indication chez les azotémiques. Il doit être particulièrement strict chez ceux qui font des accidents d'hydratation ou de la rétention sèche. On voit souvent sous son influence, aux premiers stades de la rétention azotée, l'état général s'améliorer, et le poids du corps augmenter par fixation des albumines ingérées. Dans ces cas relativement favorables, il faut éviter une restriction considérable des aliments albuminoïdes.

Les injections de sérum physiologique nous ont paru

chez les azotémiques offensantes pour le rein et pour les tissus; nous avons observé à leur suite des accidents graves. C'est une pratique dont il faut, à notre avis, s'abstenir chez ces malades.

De même, nous avons vu chez des azotémiques, parfois peu avancés, de véritables désastres à la suite d'anesthésie chloroformique.

Nous avons, au début de ce travail, signalé chez l'individu normal, des décharges d'urée sans altération de la fonction rénale après inhalation de chloroforme. Chez l'azotémique, le rein plus fragile est très sensible à l'action de ce narcotique et est souvent impuissant à assurer la dépuration de l'organisme après anesthésie. Chez les azotémiques, même à un stade peu avancé, toute intervention qui nécessite une anesthésie chloroformique est, à notre avis, formellement contre-indiquée.

CONCLUSIONS

1° Grâce aux travaux de M. Widal et de ses élèves, il a été possible de baser sur la physiologie pathologique, une classification rationnelle des néphrites.

Ces auteurs ont montré que les substances dont la rétention caractérise l'insuffisance rénale sont avant tout les chlorures et les déchets azotés dont l'urée est le plus important, et que l'on pouvait distinguer deux syndromes liés à la rétention de ces deux corps, le syndrome chlorurémique, caractérisé surtout par des accidents d'hydratation, et le syndrome azotémique.

2° Pour reconnaître l'azotémie et en mesurer le degré, il faut toujours, comme l'ont montré MM. Widal et Javal, pratiquer le dosage de l'urée dans le sérum sanguin. Cette seule recherche suffit pour la pratique journalière, à renseigner sur la présence de l'azotémie et sur son degré. Elle permet du même coup, d'après le chiffre trouvé, de porter dans les néphrites chroniques un pronostic au moins approximatif de la durée du mal de Bright.

Lorsque, ce taux oscille entre 0 gr. 50 et 1 gramme, le pronostic n'est pas immédiatement fatal; entre 1 gramme et 2 grammes, la survie dépasse rarement une année. L'évolution est plus rapide encore chez ceux

dont l'azotémie oscille entre 2 et 3 grammes ; c'est alors en général une question de mois et de semaines. Enfin, les chiffres supérieurs à 3 grammes ne s'observent qu'aux périodes ultimes de la maladie, et leur constatation doit faire craindre la mort dans un délai très court.

En clinique médicale, ce n'est que dans les azotémies légères, quand le taux de l'urée oscille autour de 0 gr. 50, qu'il est intéressant de rechercher le coefficient d'Ambart dont nous avons fait ressortir toute l'importance au point de vue de la physiologie du rein à l'état normal et à l'état pathologique ;

3° M. Widal a insisté sur l'intérêt qui s'attache à distinguer au lit du malade parmi les accidents survenus chez les brightiques, les symptômes liés à la rétention de l'urée et des déchets azotés des symptômes liés à la rétention des chlorures, comme de ceux en rapport avec l'hypertension artérielle. Il existe en effet un certain nombre de symptômes dont la constatation chez un brightique doit faire penser à l'azotémie sans qu'il y ait entre l'apparition de ces symptômes et le degré de l'azotémie aucun rapport obligé. Les symptômes révélateurs de l'azotémie sont avant tout la torpeur, aboutissant au coma, l'inappétence et les troubles digestifs, le prurit, la rétinite albuminurique, enfin une pâleur et des hémorragies liées à des altérations spéciales du sang.

4° Chez certains malades, on peut voir le syndrome azotémique évoluer à l'état de pureté. Durant toute l'évolution de leur maladie, ils restent des *brightiques secs*. La rétention d'urée, quelque degré qu'elle puisse atteindre, ne détermine pas d'œdème.

5° L'azotémie peut chez d'autres malades apparaître comme une complication terminale au cours d'un mal de Bright jusqu'alors bien toléré, et qui ne s'était manifesté que par les symptômes de la rétention des chlorures ou de l'hypertension artérielle. Plus rarement, les manifestations de ces deux syndrômes sont postérieures au début de l'azotémie.

L'albuminurie est chez les azotémiques un symptôme inconstant et infidèle; la rétention des chlorures peut manquer; elle peut prendre parfois la forme de rétention sèche; l'hypertension est presque constante sans qu'il y ait un rapport entre l'élévation de la tension et le degré de l'azotémie;

6° L'intérêt primordial qui s'attache à la constatation de l'azotémie chez les brightiques fait que le médecin doit bien connaître les symptômes qui peuvent mettre sur la voie de la rétention uréique, dont il demandera toujours la confirmation et la mesure au dosage de l'urée dans le sérum sanguin. Cette recherche si simple doit être effectuée systématiquement chez tout brightique : dans la question si difficile à résoudre en clinique du pronostic des néphrites chroniques, elle nous fournit le seul élément de certitude que nous possédions à l'heure actuelle.

Vu : Le Président de la Thèse,
WIDAL

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE DES AUTEURS CITÉS

- 1 Bostock. — *Edinb. med. and surg. Journ.*, T. XXXII, p. 28.
- 2 Christison. — *On the granular degeneration of Kidneys.* Edinb., 1830.
- 3 Bright (R.) et Babington. — *Guy's Hospit. reports*, 1836, p. 360.
- 4 Simon. — *Journal de chimie, méd. pharm. et toxic.*, 1842. T. VIII, 2^e série, p. 378.
- 5 Rees (O.). — *Über Nierenkrankheit*, 1852.
- 6 Rayer. — *Traité des maladies des reins*, 1841.
- 7 Pasquali la Cava. — *Annali di chimica applicata alla med.* Aprili, 1846, p. 242.
- 8 Bouchard. — *Auto-intoxications dans les maladies*, 1887, p. 63.
- 9 Gréhant et Quinquaud. — L'urée est un poison. *C. Rend. Acad. Sciences*, 1884, p. 383.
- 10 Dieulafoy. — *Man. de Pathologie Interne*, 10^e édition, 1897, t. II, p. 29.
- 11 Brault. — Classif. clinique des néphrites. *Congrès de Moscou*, 1897.
- 12 Achard et Castaigne. — Diagnostic de la perméabilité rénale, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 30 avril 1897. p. 637.

- 13 **Claude et Balthazard.** — Des éléments de diagnostic et de pronostic fournis par la cryoscopie des urines. *Acad. Sc.*, 20 nov., 1898.
- 14 **Koryani.** — Untersuchungen über den osmotischen Druck. *Zt. klin. M.*, 33, I. 1897.
- 15 **Bernard (Léon).** — *Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques.* Th. Paris, 1900.
- 16 **Widal et Lemierre.** — Pathogénie de certains œdèmes brightiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 12 juin, 1903. p. 678.
- 17 **Widal et Javal.** — La cure de déchloruration. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, 26 juin, 1903, p. 733.
- 18 **Widal et Javal.** — La dissociation de la perméabilité rénale. *Soc. de biol.*, 19 déc. 1903, p. 1.639.
- 19 **Koranyi et Richter.** — *Physikalische Chemie und Medizin*, Band II, p. 160.
- 20 **Kornblum.** — Ueber die Ausscheidung des Stickstoffs. *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.*, 1892, CXXVII, 3, p. 409.
- 21 **Fleischer.** — Untersuchung des Speichels von Nierenkranken. *Cong. inn. Med.*, 1883.
- 22 **Prior.** — Einwirkung der Albuminate auf die Tätigkeit der Nieren. *Zt. klin. M.*, 18, 72, 1890.
- 23 **Von Noorden et Ritter.** — Untersuchungen über den Stoffwechsel Nierenkranker. *Zt. klin. Med.*, 19.197. Suppl., 1891.
- 24 **Mohr et Dapper.** — Diätetik der Nierenkrankheiten. *Zt. klin. M.*, 50, 377, 1903.
- 25 **Marischler.** — Ueber den Einfluss des Chlornatriums auf die Ausscheidung der Kranken. *Boas' Arch.* Bd. VII, 1901, p. 332.
- 26 **Achard et Pisseau.** — La rétention de l'urée dans l'organisme malade. *Sem. Méd.*, 6 juil. 1904, p. 209.
- 27 **Widal et Javal.** — L'indice de rétention uréique chez les

- brighiques. *Société de Biol.*, 22 oct., 1904. I. II, p. 301.
- 28 Bernard (Léon). *Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale*, p. 36, Paris, 1903.
- 29 Picard. — *L'urée dans le sang*. Th. de Strasbourg, 1856.
- 30 Gréhant. — Mesure de l'activité physiologique des reins. *Journ. de Phys. et de Path. générales*. Janvier 1904.
- 31 Ambard. — *C. R. Soc. de Biol.*, déc. 1910. p. 411 et 500.
- 32 Yvon (P.) *C. R. Soc. de Biol.*, 1872.
- 33 Ronchèse (A.). — *Méthodes de dosage de quelques composés azotés*. Thèse de doctorat en pharmacie, Paris, 1908.
- 34 M. et H. Labbé. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1907. p. 826.
- 35 Ronchèse. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1907. p. 867.
- 36 Sallerin. — *Sur le dosage de l'urée*. Thèse de Doc. univ., 1902, p. 32.
- 37 Lanzenberg. — *L'ammoniaque et l'urée*. Thèse de Paris, 1912.
- 38 Ambard et Hallion. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1912, p. 435.
- 39 Gley et Richet. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1887. p. 377.
- 40 Ambard (L.) et Weill (A.). — Les lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée et du chlorure de sodium. *Journal de physiol., et de pathol. gén.* T. XIV, juill. 1912, p. 752-765.
- 41 Ambard et Papin. — Etude sur les concentrations urinaires. *Arch. Int. de Phys.* Vol. VIII, fasc. 4, p. 437.
- 42 Lucas-Championnière. — *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 1893, p. 212.
- 43 Linossier et Lemoine. — *C. R. Soc. de Biol.* Avril 1903, p. 466 et 605.
- 44 Gilbert. — *Traité de méd. et de théér.* Maladies du foie.
- 45 Bard. — De l'excès de perméabilité du rein. *Gaz. Hebd. Méd.*, 1897, p. 494.
- 46 Bernard (Léon). — Les fonctions du rein dans les néphri-

- tes chroniques. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, 26 janv. 1900, p. 83.
- 47 **Widal**. — Les régimes déchlorurés (chlorurémie et azotémie) Rapp. au *Congr. de Liège*.
- 48 **Mosny, Javal et Lévy-Bruhl**. — Note sur un cas de grande azotémie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1911, p. 374.
- 49 **Widal (F.)**. — Le pronostic dans le mal de Bright par le dosage de l'urée dans le sang. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1911, 627.
- 50 **Von Noorden**. — *Pathologie des Stoffwechsels*, Berlin, 1906.
- 51 **Lamy et Mayer (A.)**. — *Jour. de Phys. et de Path. gén.* 1906, p. 624 et 660.
- 52 **Bradford**. — *The Journ. of Physiol.* 1899, XXIII, 6, p. 415.
- 53 **Simon**. — Analysen thierischer Flüssigkeiten. *Handbuch der med. Chemie*, 1840, p. 521.
- 54 **Marchand**. — *Poggend.* t, XXX, p. 356.
- 55 **Rees**. — On the diffusion of urea. *Chem. Gaz.* 1845, p. 302.
- 56 **Widal et Froin**. — L'urée dans le liquide céphalo-rachidien des brightiques. *C. R. Soc. de Biol.* 22 oct. 1904.
- 57 **Javal et Adler**. — La diffusion de l'urée dans les transsudats de l'organisme. *C. R. de Biol.* 1906, p. 235.
- 58 **Javal et Boyet**. — *C. R. de la Soc. de Biol.* 1909 p. 470.
- 59 **Jensen et Fischer**. — *Zeitsch. f. allg. Phys.*, XI 23-93, 1910.
- 60 **Hamburger**. — *Revue Gén. des Sciences* 1893.
- 61 **Gryns**. — *Arch. für die ges. Phys.*, 1896, tome LXIII, p. 86.
- 62 **Hédin**. — *Arch. für die ges. Phys.*, 1897, tome LXVIII, p. 229.
- 63 **Overton**. — *Arch. für die ges. Phys.*, 1902, tome XCII et tome CXI.

- 64 Widal, Weill (André) et Laudat. — *Soc. de Biol.* déc. 1911.
65 Guinquaud. — *De l'urée*, Paris, 1897.
66 Widal et Ronchèse. — *Soc. de Biol.* 1906, p. 245.
67 Heilner. — *Zeitsch. für Biol.* tome II, 1909, p. 216-235.
68 Achard (Ch.). — *Le rôle de l'urée en pathologie*. Paris 1912.
69 Faure-Beaulieu. — Azotémie extrême par anurie mercurielle aiguë. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.* 1912 p. 703.
70 Widal et Abrami. — *Soc. méd. des Hôp.* 13 nov. 1908.
71 Debove, Dreyfous et Yvon. — *Union méd.* 1880, p. 477
72 Ambard et Beaujard. — *Sem. méd.* 1904.
73 Widal, Morax et Weill (André). — *Soc. méd. des Hôp.* 21 avr. 1909, p. 438.
74 Widal et Weill (André). — Le prurit des brightiques, *Soc. méd. des Hôp.* 21 juil. 1911, p. 164.
75 Javal (A.). — La grande azotémie, *Soc. méd. des Hôp.* 1^{er} déc. 1911.
76 Rochon-Duvigneaud. — La rétinite albuminurique. Rapport à la *Soc. française d'ophtalmologie*, 1912.
77 Onfray et Balavoine. — Rétinites et coefficient uréo-sécrétoire des reins. *Bull. de la Soc. d'ophtalmologie de Paris*, 1912, p. 243.
78 Chauffard (A.). — Pathogénie des rétinites albuminuriques. *Sem. médicale*, 1912, p. 193-196.
79 Widal (F.) Weill (André) et Laudat. — La lipémie des Brightiques. *Sem. Médicale*, 1912, p. 943.
80 Labbé (Marcel) et Lortat (Jacob). — *Soc. anat.* Juill. 1903.
81 Labbé (M.) et Salomon (M.). — *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.* 1904 p. 83.
82 Widal Abrami et Brulé. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.* 1908, p. 403.
83 Weill (E.) et Claude (O.). — *Trib. Méd.* 1907, p. 614.

- 84 Achard et St-Girons. — Hémophilie chez un syphilitique.
Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. 1912, p. 241.
- 85 Carnot Rathery et Dumont. — Syndromes hémorragiques.
urémiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.* 1912,
p. 417.
- 86 Renon et Moncany. — *Soc. méd. des Hôp.* 15 janv. 1909,
p. 83.
- 87 Widal. — *Journal méd. français*, 15 janv. 1911.
- 88 Dieulafoy. — Des néphrites sans albuminurie. *Bull. et
Mém. Soc. méd. des Hôp.* 1886, p. 172.
- 89 Gouget. — *Leçon de clinique médicale*, p. 228, Paris 1911.
- 90 Castaigne. — *Consultation médicale française*, 1911.
- 91 Achard. — *Nouveau procédé d'exploration*, 2^e édition
1903.
- 92 Savidan. — *L'azotémie et la constante d'Ambard*. Thèse
de Paris 1912.
- 93 Chauffard et Vincent. — *Bulletins et mémoires de la Soc.
méd. des Hôp.* 1910.
- 94 Kéraval. — *Péricardite urémique*. Th. de Paris, 1878.
- 95 Lécorché et Talamon. — *Traité de l'albuminurie*, 1888.
- 96 Banti. — Ueber urämische Pericarditis. *Centralbl. f.
allg. Path.* 1894 et 1895.
- 97 Merklen. — *Sem. Méd.* 1892.
- 98 Dessy. — Un nuovo caso di pericardito uremica.
Riforma med. mai 1895.
- 99 Widal (F.) et Weill (André). — La péricardite des brighti-
ques. *Journal d'Urologie*, 1912, p. 177.
- 100 Ulrici. — *Centralblatt f. inn. Medizin*, 18 avril 1903.
- 101 Foy. — *Hypertension artérielle*, thèse de Paris, 1911.
- 102 Chalier et Nové-Josserand. — *Paris Médical*, 16 no-
vembre 1911.
- 103 Rabé. — *Gaz. des Hôp.* 1897, p. 933.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	1
-----------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

L'EXCRÉTION DE L'URÉE A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

CHAPITRE I. — Historique.	7
CHAPITRE II. — Technique.	11
CHAPITRE III. — L'excrétion de l'urée à l'état normal. . .	18
CHAPITRE IV. — L'excrétion de l'urée à l'état pathologique. .	35
CHAPITRE V. — La rétention de l'urée dans l'organisme. . .	62

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE DE L'AZOTÉMIE

INTRODUCTION.	77
CHAPITRE I. — Les symptômes révélateurs de l'azotémie. .	80
CHAPITRE II. — Les syndromes brightiques chez les azoté- miques.	109
CHAPITRE III. — Complications.	119
CHAPITRE IV. — Evolution et pronostic.	127
CHAPITRE V. — Indications thérapeutiques.	133
CONCLUSIONS.	137
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	141

Coulommiers. — Imprimerie DESSAINT et Cie.
